

Année 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André DESEUR

né le 3 août 1946 à PARIS

Externe des Hôpitaux de Paris

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

MALADIE DE KAHLER AVEC MACROGLOBULINEMIE

(à propos de trois observations personnelles)

---

Président : M. Jean BERNARD, Professeur



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41550207\\_0017](https://archive.org/details/IA41550207_0017)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Secteur Lariboisière — Saint-Louis

---

Année 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André DESEUR

né le 3 août 1946 à PARIS

Externe des Hôpitaux de Paris

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

MALADIE DE KAHLER AVEC MACROGLOBULINEMIE

(à propos de trois observations personnelles)

---

Président : M. Jean BERNARD, Professeur



A mes parents

qui surent me donner l'exemple et le goût  
de l'étude, je leur dois d'avoir pu apprendre  
le peu que je sais.

A Brigitte, mon épouse

dont l'aide ne me fait pas défaut.

A Jehan, mon frère.



A mon Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

En témoignage de mon admiration et de  
mon profond respect.



A mon Maître

Monsieur le Professeur Jean CANIVET

dans son service a été soigné le premier  
malade dont l'observation est rapportée,  
le meilleur accueil m'y fut donné.

En témoignage de mon grand respect.



A mon Maître

Monsieur le Professeur Agrégé Maxime SELIGMANN

qui m'accueillit et me conseilla avec la  
plus grande bienveillance.

En témoignage de ma vive reconnaissance  
et de mon très respectueux attachement.



A Monsieur le Docteur Jean-Pierre CLAUVEL

qui m'a conseillé et dirigé dans ce travail  
avec la plus grande patience.

Son aide compétente et précieuse ne fait  
pas défaut.

En témoignage de ma profonde gratitude  
et de ma très respectueuse affection.



A tous ceux qui m'ont aidé dans ce travail.

A Monsieur le Docteur CATHELINEAU.



A mon Maître

Monsieur le Professeur Robert WORMS

En témoignage de mon très déferent  
attachement.



A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Docteur Robert-Antoine SCHWOB

Monsieur le Professeur Jean PERROTIN

Monsieur le Professeur Robert WORMS

Monsieur le Professeur Raymond MANDE

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Monsieur le Professeur Georges BROUET

Externat :

Monsieur le Docteur Etienne-Pierre NICOLAS

Monsieur le Professeur agrégé Jean BARCAT

Monsieur le Professeur agrégé Claude MACREZ

Monsieur le Professeur Jean CANIVET

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Monsieur le Professeur Robert WORMS.



# MALADIE DE KAHLER AVEC MACROGLOBULINEMIE

## PLAN

|                                                        | Pages |
|--------------------------------------------------------|-------|
| I - DEUX ENTITES DISTINCTES                            | 2     |
| A) <u>Le myélome multiple</u>                          | 2     |
| 1) Les lésions osseuses radiologiques                  | 2     |
| 2) La cytologie                                        | 3     |
| 3) La présence d'une immunoglobuline monoclonale       | 4     |
| 4) Les limites du diagnostic de myélome                | 6     |
| B) <u>La macroglobulinémie de Waldenström</u>          | 7     |
| 1) La présence d'une immunoglobuline monoclonale       | 7     |
| 2) L'infiltration lymphoïde                            | 7     |
| 3) "Frontières de la macroglobulinémie de Waldenström" | 9     |
| II - "MALADIE DE KAHLER AVEC MACROGLOBULINEMIE"        | 11    |
| A) <u>Critères de sélection des observations</u>       | 11    |
| B) <u>Observations</u>                                 | 12    |
| 1) Trois observations personnelles                     | 12    |
| 2) Observations de la littérature                      | 29    |
| C) <u>Grands traits de ce cadre</u>                    | 43    |
| 1) Age, sexe                                           | 43    |
| 2) Signes initiaux                                     | 43    |
| 3) Symptômes cliniques et radiologiques                | 43    |
| 4) Symptômes hématologiques et biologiques             | 46    |
| 5) Traitement et évolution.                            | 49    |



|                                                                                                                    | Pages |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| III - DISCUSSION                                                                                                   | 50    |
| Immunofluorescence.                                                                                                | 52    |
| <u>HEMOSTASE</u>                                                                                                   | 59    |
| 1) <u>Perturbations de l'hémostase dans le myélome multiple et la macro-</u><br><u>globulinémie de Waldenström</u> | 59    |
| A) Manifestations cliniques                                                                                        | 59    |
| B) Perturbations de l'hémostase primaire                                                                           | 60    |
| C) Troubles de la coagulation plasmatique                                                                          | 63    |
| D) Anomalies de la fibrinolyse.                                                                                    | 68    |
| 2) <u>Etude du malade H.A.</u>                                                                                     | 69    |
| A) Méthodes                                                                                                        | 69    |
| B) Résultats                                                                                                       | 70    |
| C) Interprétation des résultats.                                                                                   | 73    |
| <u>CONCLUSION</u>                                                                                                  | 76    |
| <u>BIBLIOGRAPHIE .</u>                                                                                             |       |



Des lésions osseuses, une prolifération plasmocytaire, une immunoglobuline monoclonale de classe G ou A (ou D, E, ou Bence Jones) constituent le myélome multiple.

La macroglobulinémie de Waldenström s'en distingue par la rareté des lésions osseuses et la fréquence par contre d'une hypertrophie des ganglions, du foie, de la rate, par la prolifération cellulaire, de type lymphoïde, par l'immunoglobuline monoclonale IgM.

Le but de ce travail est de préciser, à propos de trois cas personnels, la symptomatologie des observations associant une prolifération plasmocytaire et une macroglobulinémie, pour la comparer à la maladie de Kahler et à la macroglobulinémie de Waldenström.



## I - DEUX ENTITES DISTINCTES

### A - LE MYELOME MULTIPLE

typiquement associe des lésions osseuses, une cytologie caractéristique, une immunoglobuline monoclonale sérique.

1) Les lésions osseuses radiologiques peuvent consister (MOSELEY 1963) en une ostéoporose, des lacunes nettement circonscrites, des plages de destruction osseuse mal circonscrites, des lésions destructrices étendues.

Ces lésions ne sont pas constamment trouvées, elles peuvent apparaître dans la suite de l'évolution (WALLERSTEIN 1951). Dans les grandes statistiques la proportion de myélomes sans lésion osseuse varie de 5 à 20 % :

|           |        |       |
|-----------|--------|-------|
| BAYRD     | (1947) | 12 %  |
| ADAMS     | (1949) | 14 %  |
| HEISER    | (1952) | 13 %  |
| SNAPPER   | (1953) | 5 %   |
| KUBOTA    | (1956) | 7 %   |
| KENNY     | (1957) | 8,7 % |
| DRIVSHOLM | (1964) | 21 %  |



Pour certains la fréquence des lésions osseuses est différente suivant la classe de l'immunoglobuline monoclonale : HOBBS (1959) note des lésions osseuses dans 55 % des myélomes IgG, 65 % des myélomes IgA et 78 % des myélomes à protéine de BENICE JONES isolée.

## 2) La cytologie.

La plasmocytose médullaire du myélome multiple est très variable quant à son aspect et quant à sa densité (BESSIS 1964, MALLARME 1963, MATHE 1953, ROHR 1960, SNAPPER 1953). Les plasmocytes du myélome sont en microscopie optique soit identiques au plasmocyte mûr, soit immatures ou dystrophiques.

Le plasmocyte adulte est une cellule ronde ou ovale d'un diamètre de 12 à 15 microns, au cytoplasme basophile. Son noyau est rond ou ovale, petit, excentré, entouré d'un halo clair ; sa chromatine est dense, ramassée en mottes ; il ne contient pas de nucléole.

Les anomalies cytologiques portent sur la taille de la cellule, son cytoplasme, son noyau.

La taille des éléments varie de 20 à 25 et même 40 microns.

Le cytoplasme peut être moins basophile dans le proplasmocyte et surtout le plasmoblaste, ou bien au contraire très basophile. L'archoplasme peut manquer. Des inclusions diverses peuvent se voir dans le cytoplasme ; rarement granulations fines et azurophiles ; plus souvent une ou plusieurs vacuoles claires, très nombreuses dans les cellules de MOTT (cellules mûriformes) ; d'autres fois des globules bleuâtres, des inclusions cristallines de GLAUS-STEIMANN, de grandes inclusions hyalines (corps de RUSSEL).



Le noyau peut être volumineux, irrégulier et bourgeonnant, segmenté, multiple. La chromatine peut être moins dense que normalement, réticulée. Des inclusions intranucléaires de divers types ne sont pas exceptionnelles.

L'importance de la prolifération plasmocytaire est très variable : 2 à 10 % des cellules pour KENNY (1957), 2,5 à 96 % pour BAYRD (1948). La densité de l'infiltration plasmocytaire peut varier d'un point à un autre et il peut être nécessaire de multiplier les ponctions et de biopsier la moelle osseuse (INNES 1961, WINTROBE).

Des 105 cas étudiés par DRIVSHOLM (1964) quatre ont une plasmocytose inférieure à 10 %, 19 ont une plasmocytose entre 10 et 20 %. Vingt des quatre-vingt-quatre cas de HALLEN (1963), 18 % des cas relevés par SCHNEIDER (1959) ont moins de 10 % de plasmocytes. Des 96 examens médullaires initiaux de INNES (1961) 8 sont normaux, de même pour 5 des 57 cas de KENNY (1957).

3) La présence d'une immunoglobuline monoclonale est le dernier élément diagnostique du myélome.

Le caractère essentiel des globulines myélomateuses est d'être une population moléculaire homogène, ce qui les oppose aux globulines normales (SELIGMANN 1967).

Témoignent de l'homogénéité de la population moléculaire d'une part l'identité de charge électrique dont l'image est le "pic" étroit à l'électrophorèse, d'autre part le fait que chaque globuline monoclonale ne comporte qu'une seule classe de chaînes lourdes et un seul type de chaînes légères.

Cette homogénéité a mené à une conception monoclonale de la prolifération plasmocytaire.



Il est maintenant admis que les globulines myélomateuses, considérées par certains jusqu'à il y a quelques années comme des molécules anormales, d'où leur nom de paraprotéines, sont une "population sélectionnée et homogène d'immunoglobulines normales" (SELIGMANN 1970).

Quant à la nature immunologique de la globuline myélomateuse, nous avons réuni dans le tableau suivant quatre statistiques récentes.

|                                   | IgG        | IgA       | BENCE JONES<br>seule |
|-----------------------------------|------------|-----------|----------------------|
| TAKATSUKI (1968)                  | 91         | 31        | 9                    |
| DAMMACO et<br>WALDENSTROM (1968)  | 20         | 5         | 4                    |
| SALMON et<br>FUDENBERG (1969)     | 11         | 5         | 2                    |
| HOBBS (1969)                      | 112        | 46        | 42                   |
| = 397 globulines<br>myélomateuses | 234 - 59 % | 87 - 22 % | 57 - 15 %            |

Rarement on peut mettre en évidence deux immunoglobulines monoclonales chez un même malade, témoignant d'une prolifération biclonale. Parmi les 397 cas cités précédemment, 2 proliférations biclonales existaient, l'une IgA + IgG (TAKATSUKI), l'autre IgG + IgM (SALMON et FUDENBERG).

Récemment l'étude des malades dont les sérums contenaient une immunoglobuline monoclonale n'appartenant pas à l'une des classes d'immunoglobulines connues a permis de décrire deux nouvelles classes d'immunoglobulines : IgD (ROWE et FAHEY 1965) et IgE (deux cas jusqu'à présent publiés :



JOHANSSON et BENNICH 1967, OGAWA et KOCHWA 1969), de fréquence semblant bien moindre, de l'ordre de 0,5 à 3 % pour le myélome IgD (ZAWADZKI et EDWARDS 1967 ; FAHEY, CARBONE et coll. 1968 ; HOBBS et CORBETT 1969 ; FISHKIN, GLASSY et coll. 1970).

Enfin dans quelques myélomes il n'est pas trouvé d'immunoglobuline monoclonale dans le sérum. Dans quatre de ces "myélomes non sécrétants" HUREZ, PREUD'HOMME et SELIGMANN (1970) ont pu mettre en évidence par immunofluorescence soit une variété de chaînes légères, soit une classe de chaînes lourdes dans le cytoplasme des plasmocytes médullaires, démontrant qu'il s'agissait en fait d'un trouble d'excrétion.

4) Les limites du diagnostic de myélome sont en fait difficiles à fixer en raison de l'inconstance des trois points que nous avons cités.

D'une part les lésions osseuses font défaut dans 5 à 20 % des cas, d'autre part des aspects voisins de ceux observés dans le myélome peuvent être réalisés par une ostéoporose, des métastases, une affection granulomateuse (BERNAILLE 1961, OSSERMAN 1959, WALDENSTROM 1960, WALLERSTEIN 1951).

Des plasmocytoses médullaires sont observées en l'absence de myélome dans des réactions d'hypersensibilité à des substances diverses (CLARK 1954, WORMS 1953), des "collagénoses" (CLARK 1954), des maladies infectieuses jusqu'à 10 et 20 % (ROHR 1952, 1960), la cirrhose du foie jusqu'à 20 % (BERMAN 1949, WILHELM 1956), des hémopathies malignes plus rarement (CLARK 1954, FADEM 1950, KLEIN 1953), des aplasies fréquemment (BERNARD 1963, De GENNES 1954, PARIS 1958), des cancers (PILLERS 1956, SANDBERG 1959)...

Enfin une immunoglobuline monoclonale peut être observée en dehors du myélome (DANON et CLAUVEL 1967, HALLÉN 1966, WALDENSTROM 1961 et 1964).



## B - LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM

Les deux éléments diagnostiques de la macroglobulinémie de WALDENSTROM sont :

- d'une part la présence d'une immunoglobuline monoclonale de classe IgM,
- d'autre part une infiltration lymphoïde.

### 1) La présence d'une immunoglobuline monoclonale

Il s'agit également d'une population moléculaire anormalement homogène migrant à l'électrophorèse en un pic étroit, se distinguant en ultracentrifugation par une constante de sédimentation de 17 unités SVEDBERG, correspondant à un poids moléculaire de 900.000 environ, d'où le nom de macroglobuline, identifiée en immunoélectrophorèse comme étant une IgM. Pour chaque macroglobuline une seule chaîne lourde, un seul type de chaînes légères.

### 2) L'infiltration lymphoïde

est le deuxième versant de la macroglobulinémie.

Par analogie avec le myélome, un aspect cytologique et histologique spécifique fut cherché par ROHR en 1949, par ZOLLINGER en 1958, ce aboutissant à considérer la maladie de WALDENSTROM comme une "néoplasie" du tissu réticulo-histiocytaire.

Trois types cellulaires fondamentaux ont été décrits.

Le "lymphocyte réticulaire" de ROHR (1949, 1952), différent du petit lymphocyte par de fines nuances : noyau ovalisé plus que rond, chromatine ténue, non homogène, quelquefois un nucléole, un cytoplasme plus basophile, des granulations azurophiles ; mais cette distinction est discutée (FLANDRIN et RIPAULT 1968).



Le "lymphocyte plasmocytaire" (DUTCHER et FAHEY 1959, 1960) réunit des formes transitionnelles difficiles à classer. Le cytoplasme en serait étendu et très basophile avec quelquefois un archoplasme. Le noyau serait excentré mais de structure évoquant plutôt un élément lymphoïde, sans condensation chromatinienne. Existeraient des vacuoles cytoplasmiques et des inclusions nucléaires.

Des cellules plasmocytaires typiques, rarement en grand nombre sont souvent observées et signalées notamment par MANDEMA (1954), MALLARME (1955, 1957, 1962), KAPPELER (1957). Rarement l'infiltration est uniquement plasmocytaire, réalisant un aspect de myélome et nous reprendrons ces observations.

ZOLLINGER (1958) distingue quatre groupes cytologiques :

- 1° Prédominance de plasmocytes sans anomalie majeure ;
- 2° Prédominance de cellules lympho-réticulaires ;
- 3° Prédominance de cellules d'aspect lympho-plasmocytaire ;
- 4° Prédominance d'éléments polymorphes de type sarcomateux.

FLANDRIN et RIPAULT (1968) étudiant 42 macroglobulinémies, les répartissent en quatre groupes, selon l'aspect des cellules lymphoïdes, la présence de cellules plasmocytaires ou réticulaires et le groupement de ces modifications cellulaires dans la moelle osseuse.

1°) Infiltration lymphoïde banale monomorphe, faite de lymphocytes mûrs à noyau motté sans rien qui les distingue des lymphocytes d'une leucémie lymphoïde chronique (3 cas). Dans 6 autres cas, à l'infiltration monomorphe sont associés des plasmocytes, entre 1 et 5 %, sans cellules d'aspect indécis.



2°) Infiltration lymphoïde polymorphe, aspect le plus souvent rencontré, s'opposant au précédent. Le polymorphisme des cellules lymphoïdes est le fait d'une part de la juxtaposition de cellules de maturation nucléaire variable et d'autre part de différences cytoplasmiques entre des cellules de même maturation nucléaire (basophilie plus ou moins importante du cytoplasme, cytoplasme plus ou moins étendu, noyau excentré), certaines cellules ayant un aspect évoquant des plasmocytes, la distinction d'avec ceux-ci reposant sur l'aspect lymphoïde du noyau, l'absence d'archoplasme net.

Quant aux plasmocytes vrais, dans 7 cas ils sont absents ou inférieurs à 1 %, plus souvent (16 cas) leur nombre est plus grand, 1 à 5 % et même 4 fois autour de 10 %. Dans tous ces cas les plasmocytes sont mûrs et sans dystrophie.

3°) Dans trois cas les cellules plasmocytaires prédominent. Dans le premier les plasmocytes représentent 40 % des cellules et ne sont pas dystrophiques. Dans le second les plasmocytes, sans dystrophie majeure, atteignent 30 % des cellules. Dans le troisième les plasmocytes, 64 % des cellules sont immatures, nettement dystrophiques. Nous avons repris ces deux derniers cas en raison de leur contexte clinique (observations L.R. et G.B.).

4°) Deux cas d'aspect lymphocytaire polymorphe avec plasmocytose modérée associée à des cellules réticulaires dystrophiques de grande taille (réticulosarcomes confirmés histologiquement).

Cette infiltration lymphoïde est variable dans son importance et dans son extension à d'autres organes où elle est fréquente.

### 3) "Frontières de la macroglobulinémie de WALDENSTROM" (SELIGMANN 1963)

Le choix, comme critère de diagnostic de la coexistence d'une IgM



monoclonale et d'une infiltration lymphoïde, ne permet pas de reconnaître un ensemble homogène : l'expression clinique en est variable, parfois même nulle.

Chez certains malades ayant une IgM monoclonale importante, il n'est pas possible de mettre en évidence une prolifération lymphoïde.

A l'opposé, il est des cas où existe une grande prolifération lymphoïde et où le taux d'IgM monoclonale est minime.

Enfin, le taux de la macroglobuline est variable : certains pics asymptomatiques découverts lors d'études familiales (SELIGMANN, DANON et MIHAESCO, 1964) ont regressé et disparu ; le plus souvent en l'absence de traitement, le taux d'IgM monoclonale tantôt augmente progressivement, tantôt reste stable ; parfois, après une période de plusieurs années de stabilité, alors que la prolifération cellulaire s'accroît, le taux d'IgM monoclonale augmente, est stable, ou même diminue.

Des "macroglobulinémies atypiques" (JAHNKE et SCHOLTAN 1955) ont été décrites par de nombreux auteurs. Ces macroglobulinémies sont atypiques par l'aspect de la prolifération cellulaire, réalisant des formes dites "lympho-plasmocytaires" intermédiaires entre le myélome multiple et la macroglobulinémie de WALDENSTROM (STOBBE 1955), par la constante de sédimentation de la globuline monoclonale ou par l'existence de lésions osseuses (JIM et STEINKAMP 1956 ; WALDENSTROM 1935).

Parmi ces "macroglobulinémies atypiques" se trouvent un certain nombre d'observations associant à une macroglobulinémie monoclonale une cytologie de myélome. Cette association est l'objet de ce travail.



## II - "MALADIE DE KAHLER AVEC MACROGLOBULINEMIE"

---

Après avoir précisé les critères selon lesquels nous les avons choisies, nous présenterons les observations de myélome à macroglobulinémie d'une part étudiées dans le service du Professeur Jean CANIVET et celui du Professeur Jean BERNARD et que, d'autre part, nous avons trouvées dans la littérature. Nous tenterons ensuite de dégager les grands traits de ce cadre qui nous paraît particulier.

A - LES CRITERES DE SELECTION DES OBSERVATIONS sont l'existence conjointement :

- d'une prolifération plasmocytaire nettement prédominante et/ou dystrophique
- d'une immunoglobuline monoclonale IgM.

Seule l'étude immunologique permet d'affirmer que la globuline monoclonale est une IgM ; lorsque cette étude n'avait pas été faite nous avons retenu les cas où existait à l'ultracentrifugation une fraction lourde prédominante de constante de sédimentation de au moins 17 unités SVEDBERG.

En effet, étudiant 40 "macroglobulinémies atypiques" HEREMANS et coll. (1961), IMHOF et BALLIEUX (1961) ont montré qu'il s'agissait de myélomes IgA :



aucune des globulines monoclonales n'avait une constante de sédimentation supérieure à 12 S. Il est connu que certains sérums contiennent des agrégats ou des polymères d'IgG ou d'IgA dont l'aspect à l'ultracentrifugation peut en imposer pour une IgM (LEVIN 1964, SMITH et KOCHWA 1965).

Enfin, nous n'avons pas retenu les observations où, à un pic IgG ou IgA tels un myélome de CURTAIN (2 pics 7S et 18 S, 1964) et un autre de SALMON et FUDENBERG (IgG + IgM, 1969).

## B - OBSERVATIONS

### 1) TROIS OBSERVATIONS PERSONNELLES.

(Les observations de G.B. et de L.R. font partie des 42 cas étudiés par BASCH dans sa thèse en 1966 et du matériel de l'étude cytologique et histologique publiée par FLANDRIN et RIPAULT en 1968).

#### Observation 1 : H.A., Homme né en 1932.

Hospitalisé en Août 1969 dans le service du Professeur Jean CANIVET à l'hôpital Saint Louis pour :

- altération de l'état général,
- douleurs osseuses diffuses
- infection bronchique, ce depuis une semaine environ.

Antécédents : Tunisien en France depuis quelques mois.

- . Depuis quatre ans environ, fréquents épisodes fébriles avec toux et expectoration mucopurulente, sans facteur saisonnier.
- Des épistaxis accompagnent souvent ces épisodes.
- . Aucun autre antécédent personnel ou familial pathologique.



### A l'examen :

- Fièvre autour de 38°, expectoration purulente, râles bronchiques diffus, pas de foyer clinique ou radiologique : infection bronchique régressant en quelques jours sous antibiothérapie ;
- Douleurs osseuses costales droites et rachidiennes dorsales hautes ;
- Quelques minimales adénopathies occipitales droites et inguinales bilatérales à la limite du physiologique ;
- Ni hépato ni splénomégalie ;
- Aucun signe hémorragique.

Une V.S. à 111 à la première heure, une anémie modérée, avec hématies en rouleaux, associées aux douleurs osseuses font demander une électrophorèse qui montre un pic migrant en  $\gamma$  et une radiographie du crâne qui montre des lacunes d'aspect myélomateux. Le diagnostic de myélome sera confirmé par la ponction sternale et l'immunoélectrophorèse mettant en évidence une immunoglobuline monoclonale mais de classe IgM.

### Bilan protéique

- V.S.: 111 - 123.
- Electrophorèse : Protides totaux 87 g, Albumine 40 g,
- $\gamma$ -globulines 29 g avec pic
- Immunoélectrophorèse : IgM de type Kappa, IgG et IgA diminuées
- Protéinurie : chafnes légères de type Kappa.



Bilan hématologique :

- Globules rouges 3.100.000 ; Globules blancs 15.200 (myélocytes et métamyélocytes 17 %, plasmocytes 2 %).  
Plaquettes 180.000.
- Ponction sternale : lymphocytes 3 %. Plasmocytes ou plasmoblastes 61 % (caractère fortement immature des éléments plasmocytaires, présence de vacuoles intra-nucléaires semblables à des corps de RUSSEL dans quelques cellules).

Les radiographies du squelette montrent des lacunes ostéolytiques du crâne, du bassin, des humérus, du fémur droit.

Calcémie : 114 mg/l. Phosphorémie : 49 mg/l. Calciurie : 380 mg/24h  
Phosphaturie : 950 mg/24h.

Urée sanguine : 0,25 et 0,50 g/l.

Clearance de l'urée : 22 ml/mn. Clearance de la créatinine endogène : 50 ml/mn.  
Epreuve à la Phénol-Sulfone-Phtaléine à 70 mn 44 %.

Fond d'oeil : pas de courant granuleux, pas de lésion.

Traitement : MELPHALAN 4 mg/jour du 26 août au 12 septembre, puis 2 mg/jour.

L'évolution a été marquée par :

- des épisodes infectieux bronchiques
- l'apparition d'un syndrome hémorragique
- l'aggravation des douleurs osseuses
- l'inefficacité du traitement.



Octobre 1969 : un épisode infectieux bronchique traité par cyclines.

V.S. 110-120. Globules rouges 3.600.000 ; Globules blancs 3.700 (lymphocytes 6 %).

Décembre 1969 : 2<sup>e</sup> hospitalisation en raison :

- d'une infection bronchique
- d'épistaxis durant trois jours.
- Recrudescence des douleurs osseuses.
- Les petites adénopathies déjà notées ne sont pas modifiées. Ni hépatite ni splénomégalie.
- Hémoglobine 5 g/100ml. Globules blancs 3.800 (lymphocytes 2 %, éléments granuleux jeunes 2 %), Plaquettes 260.000.
- Moelle (frottis riche) : lymphocytes 2 %. Plasmocytes et plasmoblastes 94 %.
- La moelle osseuse a été étudiée en immuno fluorescence au Laboratoire du Professeur Agrégé SELIGMANN par le Docteur HUREZ. Une fluorescence a été observée avec des sérums anti- $\mu$  et anti-Kappa (type des chaînes légères de la macroglobuline monoclonale) de 60 % de plasmocytes. (La technique de cette étude est précisée en annexe à cette observation).
- V.S. : 155 - 160.
- Electrophorèse : Protides totaux 83 g/l, Albumine 32 g/l,  $\gamma$ -globulines 31,5 g/l.
- Protéinurie : 1,85 g/24 heures. Le 11 décembre : 1,20 g/24 heures  
Electrophorèse : essentiellement pic  $\gamma$ .



- Recherche d'auto-anticorps anti-érythrocytaires (Professeur Agrégé SALMON) négative.
- Traitement : transfusions en raison de l'anémie ; l'inefficacité de la chimiothérapie fait associer au MELPHALAN (1mg/j) le Cyclophosphamide (25 mg/j).

Janvier 1970 : 3è hospitalisation 1 jours après sa sortie pour :

- d'importantes douleurs du bassin
- et surtout des épistaxis et une hématurie abondante.

L'examen clinique note une exophtalmie bilatérale (20 mm à l'exophtalmomètre), aucune modification des organes hématopoïétiques.

Fond d'oeil : à droite ; papille à bords nets, suffusions hémorragiques, grosse hémorragie maculaire ;

: à gauche : quelques hémorragies paravasculaires.

Hémoglobine 6,75 g/100 ml, réticulocytes 1 %, globules blancs 8.000 (lymphocytes 10 %, promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes 10 %).  
Plaquettes 190.000.

Viscosité modérément augmentée : 2 minutes 27 secondes, pour le témoin : 1 mn 35 s.

Moelle : lymphocytes 5 %, plasmocytes et plasmoblastes 82 %.

Biopsie de moelle (Dr RIPAULT) : "myélome plasmocytaire plus ou moins immature entraînant une grande hypoplasie myéloïde".



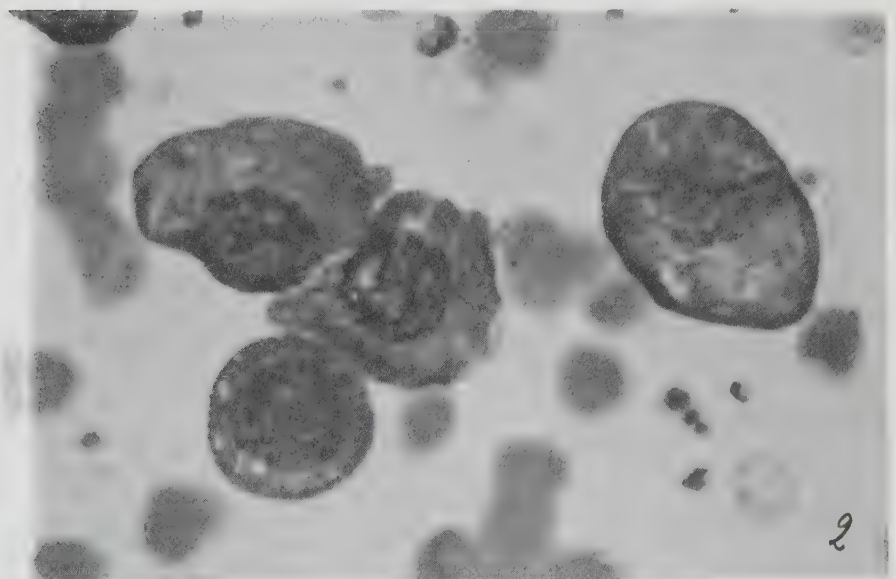


Observation H.A.

1 : Radiographie du crâne de profil.

Nombreuses lacunes myélomateuses.

FROTTIS DE MOELLE (Dr G. FLANDRIN)



mas de cellules plasmocytaires de  
différenciation plus ou moins importante.  
a cellule de droite est "plasmoblastique"

3 : Plasmoblaste. Présence d'une vacuole  
semblable à un corps de Russel dans le noyau.



Hémostase : temps de saignement (méthode d'Ivy), supérieur à 30 mn, pas de thrombopénie importante (200.000), pas de déficit majeur en facteurs de la coagulation. Nous développerons plus loin l'étude de l'hémostase.

Devant la persistance du syndrome hémorragique sans thrombopénie marquée, il fut décidé d'entreprendre une série de plasmaphérèses (8 plasmaphérèses de 900 g chacune en 8 jours) qui ont mis fin en quatre jours aux hémorragies, les gamma-globulines passant de 30 à 21,5 g/l

- calcémie : 132 mg/l, après plasmaphérèses : 98 mg/l
- bilan rénal : clearance de l'urée 41 ml /mn  
clearance de la créatinine 84 ml/mn  
épreuve à la PSP à 70 mn : 59 %.
- radiographies : nombreuses microgéodes costales, de l'omoplate et l'extrémité supérieure de l'humérus gauches.

Traitement :    - plasmaphérèses

                      - transfusions en raison de l'anémie

                      - chimiothérapie : MELPHALAN 1 mg/jour ; cyclophosphamide 50 mg/jour au lieu de 25

                      - corticothérapie.

Le patient quitte le service du Professeur CANIVET fin janvier 1970. Aucun élément hémorragique. Persistent cependant des douleurs osseuses nécessitant l'administration d'antalgiques majeurs.

Début février 1970 : infection bronchique traitée par cyclines.

Fin février : 4<sup>e</sup> hospitalisation en raison :

- d'une asthénie intense
- de douleurs osseuses très vives.



L'examen note :

- une cachexie modérée
- une infection bronchique (traitée par AMPICILLINE)
- des douleurs osseuses prédominant au bassin
- l'absence d'hépatome et splénomégalie
- l'apparition de petites adénopathies axillaires
- que l'exophtalmie notée en janvier et qui avait regressé est réapparue : exophtalmie de 20 mm à droite et à gauche, il n'a pas été retrouvé de cause rétro-oculaire, mais elle est probable. Champ visuel, mobilité oculaire, convergence sont normales. Pas de diplopie. Réflexes photomoteurs présents, pas d'anisocorie. Fond d'oeil : à droite persistance de l'hémorragie maculaire ; à gauche : persistance des hémorragies paravasculaires.

Début mars est noté un certain aspect mélanodermique sans coloration des muqueuses. Les dosages des 17 céto et 17 hydroxy stéroïdes sont normaux. L'aspect n'évoque guère une amylose. Cette pigmentation régresse en une semaine environ.

Radiographies : aspect multilacunaire du bassin et des fémurs ; atteinte ostéolytique de D2.

Electrophorèses: 24-II : protides **totaux** 78,5 g/l, albumine 31 g/l,  
gamma globulines 27 g/l

12-III : protides totaux 80 g/l, albumine 33,5 g/l,  
gamma globulines 31 g/l



Protéinurie : 1,85 g/24 h, électrophorèse : prédominance de gamma-globulines en pic.

Hémoglobine 8,75 g, réticulocytes 1,2 % ; globules blancs 9.500 (lymphocytes 11 %, myélocytes et métamyélocytes 6 %)

Ponction sternale : lymphocytes 15 %, plasmocytes et plasmoblastes 26 %.

Biopsie de moelle (Dr RIPAULT) : "Charpente osseuse normale, importante hyperplasie entraînant une disparition complète des cellules adipeuses. Les éléments myéloïdes normaux ont tous disparu et l'infiltration est caractérisée exclusivement par des éléments hémoblastiques tous nucléolés, et pour la plupart à noyaux excentriques ou à noyaux doubles caractéristiques d'éléments plasmocytaires.

On ne retrouve aucun lymphocyte du moins sur ce prélèvement et pas non plus d'éléments lympho-plasmocytaires analogues à ceux que l'on voit dans une maladie de WALDENSTROM".

Traitement : passage à Cyclophosphamide 50 mg/jour  
Melphalan 2 mg/jour.

#### Avril 1970 : 5<sup>e</sup> hospitalisation

- douleurs osseuses atroces
- pâleur intense
- aucun signe hémorragique
- cachexie importante.



L'examen ne retrouve aucune modification des organes hématopoiétiques, l'exophtalmie s'est par contre accentuée.

- hématies 1.910.000. Leucocytes 2.000 (lymphocytes 15 %, cellules hyperbasophiles 2 %). Plaquettes 50.000.

Traitement : - chimiothérapie (Melfalan, cyclophosphamide)  
 - transfusions  
 - **télécobaltothérapie** sur le bassin à but antalgique  
 (2.700 rads en 9 séances quotidiennes) avec un relatif succès.

Décès brutal en tableau septicémique avec malaena.

Pas d'autopsie.

Au total : myélome plasmocytaire (lésions osseuses radiologiques, cytologie d'aspect assez immature, histologie typique) révélé chez un homme de 37 ans par des douleurs osseuses et des épisodes infectieux bronchiques répétés. L'immunoglobuline monoclonale est une IgM de type Kappa.

Syndrome hémorragique traité par plasmaphérèses.

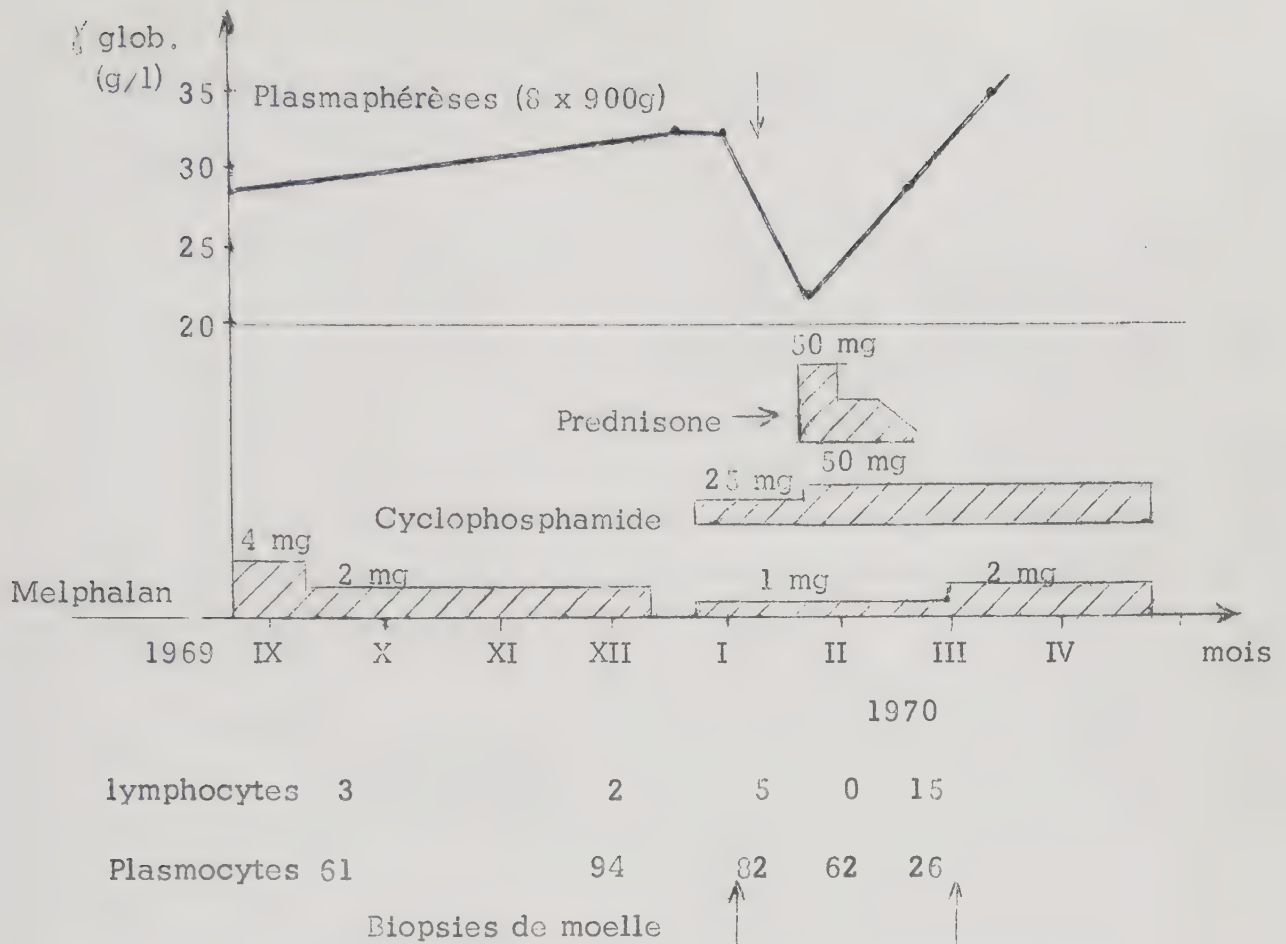
Inefficacité de la chimiothérapie sur la prolifération maligne.

Décès 3 mois après la découverte, en aplasie myéloïde.

Il n'avait pu être fait ni lymphographie, ni biopsie ganglionnaire.

Pas d'autopsie.





H.A. Schéma évolutif.



## ANNEXE

### ETUDE EN IMMUNOFLUORESCENCE DE LA MOELLE OSSEUSE : MATÉRIEL ET TECHNIQUES.

La moelle est prélevée par ponction sternale et recueillie dans un tube à centrifugation contenant 2 ml de Plasmagel et 1 goutte d'héparine. Après mélange par agitation on laisse sédimenter trente minutes à 37 degrés. Puis centrifugation suivie de trois lavages en milieu de Hanks contenant 5 % (poids sur volume) de sérum albumine bovine. Le culot du dernier lavage est repris dans un volume égal de milieu de Hanks, et en sont faits des frottis qui sont fixés cinq minutes à l'éthanol absolu puis rincés rapidement en eau physiologique tamponnée.

Les frottis sont ensuite incubés trente minutes à la température du laboratoire, en chambre humide, avec les antisérums conjugués puis lavés cinq à dix minutes en eau physiologique tamponnée sur agitateur électromagnétique.

Les lames sont montées en glycérol tamponné et examinées au microscope à fluorescence.

Les antisérums sont obtenus en immunisant des lapins soit avec des protéines de myélomes, de macroglobulinémies ou des protéines de Bence Jones purifiées, soit avec des immunoglobulines normales purifiées. Les antisérums sont rendus spécifiques par absorption.

La fraction globulinique des antisérums est conjuguée à l'isothiocyanate de fluorescéine dans le rapport 12,5 gammas de fluorescéine pour un milligramme de la fraction globulinique. L'absorption de la fraction globulinique conjuguée par poudre de foie de rat permet d'éliminer une part de



la fluorescence non spécifique. La fluoresceine non conjuguée est éliminée par passage sur colonne de Séphadex G 25. A l'antisérum recueilli est ajoutée une quantité variable de gammaglobulines de lapin, sans activité anticorps, conjuguées à la rhodamine, ce qui contribue à éliminer une fluorescence non spécifique.

La spécificité des antisérums est testée

- avant conjugaison par immuno diffusion en gel
- et sur des frottis de moelles de myélomes et macroglobulinémies de classes et types connus.



Observation 2 : G.B. Homme né en 1899

Hospitalisé en mars 1960 à Madrid en raison d'une asthénie, d'une dyspnée d'effort modérée et d'une pâleur installées progressivement depuis le début de l'année.

L'examen clinique n'apporte aucun autre élément. On note une anémie normochrome importante, une plasmocytose médullaire massive, une V.S. à 144 à la première heure, des "anomalies protéiques", faisant poser le diagnostic de myélome. En avril 1960, fractures spontanées des 9<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> côtes gauches ; sur la radiographie du crâne : multiples géodes myélomateuses typiques.

Hospitalisation en mai 1960 dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint Louis. On ne retrouve aucun antécédent pathologique ni personnel ni familial. L'examen clinique ne note aucun fait pathologique, notamment aucun signe hémorragique.

Bilan protéique

- V.S. : 140
- Electrophorèse : protides totaux 117 g/l, gammaglobulines 68 g/l, pic.
- Immunoélectrophorèse : IgM type Kappa. Diminution modérée des IgG et IgA.
- Protéinurie : 0,10 g avec pic à l'électrophorèse.

Bilan hématologique

- Hémoglobine 9 g/100 ml, globules blancs 5.000/mm<sup>3</sup> (33 % petits lymphocytes, 8 % grands lymphocytes).
- Plaquettes 150.000.

Le diagnostic de maladie de KAHLER est maintenu.



Traitement : MELPHALAN 5 cures de 60 mg (10 mg par jour durant 6 jours) entraînant une nette amélioration clinique et protéique.

Ultracentrifugation en février 1961 alors que les protides totaux sont à 74 g/l, 3,6 S : 50 % ; 6,12 S : 27 % ; 15,7 S : 18 % ; 19,2 S : 3 % ; soit 15,54 g de constituants lourds.

Nouvelle hospitalisation en avril 1961 ; céphalées, angine, pyrexie à 38°.

- V.S. : 150
- Electrophorèse : protides totaux 116 g, albumine 42 g, gammaglobulines 64 g
- Hémoglobine : 13,5 g. Globules blancs : 10.200 (dont petits lymphocytes 42 %, grands lymphocytes 8 %, lymphocytes bleus 4 % ; éléments granuleux jeunes 4 %).
- Moelle : 64 % éléments plasmocytaires (cellules bi et tri nucléées, vacuoles intra nucléaires)  
20 % de lymphocytes, lymphoblastes et "cellules lymphoplasmocytaires".

Exitus en 48 heures dans un tableau septicémique.

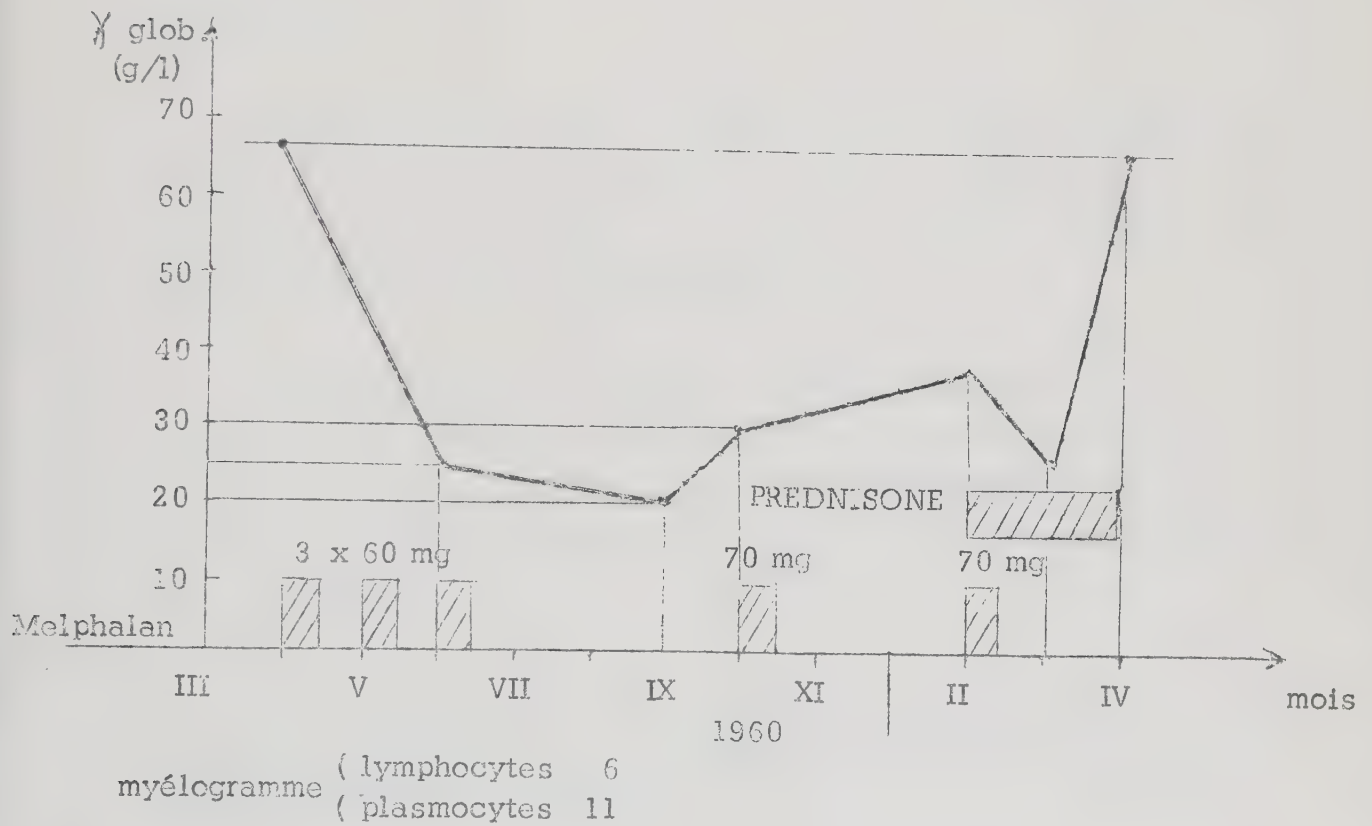
Autopsie : Syndrome hémorragique : purpura disséminé, ecchymoses aux points de ponction. Estomac : contenu hémorragique, pétéchies muqueuses. Crâne : plages lacunaires de la base. Pas d'envahissement décelé macroscopiquement des autres organes.

Histologie : Infiltration de la moelle osseuse au niveau du crâne, du sternum, de la crête iliaque de type hémoblastique indifférencié dans l'ensemble avec quelques plages d'éléments à différenciation plasmocytaire. Infiltration rénale et hépatique par les mêmes éléments.



Au total : Apparition chez un homme de 50 ans, sans antécédent pathologique, d'une affection maligne entraînant la mort en 16 mois. Fractures spontanées, aspect radiologique osseux, cytologie et histologie affirment le diagnostic de maladie de KAHLER (Plasmocytome peu différencié). L'immunoglobuline monoclonale est une IgM de type Kappa.

### G.B. Schéma évolutif





Observation 3 : L.R. Femme née en 1916

Au début de 1965 apparaissent des douleurs dorso-lombaires et des membres très vives, empêchant le sommeil.

La patiente est hospitalisée en janvier 1966 à l'hôpital Saint-Louis.

Dans les antécédents on note en 1961 une colique néphrétique gauche et entre avril 1964 et septembre 1965 trois épisodes d'œdème des membres inférieurs transitoires, sans étiologie retrouvée. Aucun antécédent familial pathologique.

L'examen clinique note un état général conservé, une fébricule entre 37° et 38°, l'absence d'adénopathies, d'hépatomégalie et de splénomégalie. La malade se plaint de douleurs osseuses des deux bras, costales bilatérales, du rachis lombaire avec sciatalgie droite.

Les radiographies du bassin et du rachis lombaire en mars 1965 ne montrent aucune lésion. En novembre 1965 et en décembre : tassement de D11. En février 1966 il existe : une importante ostéoporose du rachis dorsal, plusieurs tassements vertébraux, des images lytiques mal limitées du bassin ; le crâne est normal.

La lymphographie pédieuse est un échec à gauche, normale à droite en dehors de suffusions périganglionnaires au niveau de la chaîne iliaque externe, d'aspect inflammatoire.

Quant aux explorations paracliniques :

- Bilan protéique :

. électrophorèse : Protides totaux 112 g/l, Albumine 26 g/l, gammaglobulines 75 g/l, pic étroit en  $\beta$  2.



- . Immunoélectrophorèse : Importante augmentation de l'IgM type Kappa, IgG et IgA sont très diminuées.
  - . Ultracentrifugation : 4,8 S : 48 % ; 6,3 S : 3 % ; 18 S : 43 % ; 25 S : 6 %, soit 54,9 g de constituants lourds.
  - . Protéinurie : 1,24 g/l, partiellement thermosoluble (présence d'albumine peu abondante) Electrophorèse : pic $\beta$  1 Bence Jones de type Kappa.
- Bilan hématologique
- . Hémoglobine : 8,5 g/100 ml, réticulocytes 0,3 % ; Globules blancs 12.000 (dont lymphocytes 48 %, métamyélocytes 2 %) ; Plaquettes 200.000.
  - . Plusieurs ponctions sternales montrent 35 à 87 % de plasmocytes souvent de petite taille, parfois nucléolés ; infiltration monophorpe avec 3 à 30 % de lymphocytes.
  - . Biopsie de moelle osseuse : "moelle de densité très importante avec une infiltration diffuse à renforcement en flots par des lymphocytes et essentiellement des plasmocytes et par des éléments blastiques difficiles à différencier ; quelques cellules réticulaires. Aplasie myéloïde".
- Hémostase : Allongement du temps de saignement. Thrombopénie : entre 80 et 110.000 plaquettes. Fibrine : 1,75 g/l. Important abaissement du facteur VIII entre 19 et 12 %.
- Pas de syndrome hémorragique en dehors de quelques hémorragies au fond d'oeil.



- Urée sanguine : 0,45 g/l. Les épreuves fonctionnelles rénales sont discrètement perturbées.

Calcémie 98 mg/l. Phosphorémie 30 mg/l,

Calciurie 430 mg/24 h. I. l'urographie intraveineuse : calcul pyélique gauche.

Uricémie : 68 et 105 mg.

### Evolution :

- Février 1966 : Prednisone 30 mg par jour. Huit transfusions.

Une pérévue d'incorporation du fer confirme l'existence d'une grande hypoplasie médullaire, sans hémolyse.

Recrudescence des douleurs. Pneumonie de la base gauche. Hématome de la fesse gauche après injection intramusculaire.

- Mars 1966 :

- . électrophorèse : Protides totaux 125 g/l ; albumine 15,5 g/l ; gammaglobulines 10,5 g/l

- . numération formule sanguine : Plasmocytes 5 %, éléments granuleux jeunes 5 %

- . Traitement : Prednisone 40 mg par jour, Chlorambucil 10 mg par jour. Nombreuses transfusions : 10 en 15 jours.

Exitus en mai 1966 à son domicile. Pas d'autopsie.

Au total : Révélation à l'âge de 50 ans par des douleurs osseuses d'une affection maligne entraînant la mort en 17 mois. Cette affection associe une macroglobulinémie importante à des signes évoquant un myélome : cliniques (douleurs osseuses), radiologiques (tassements vertébraux, ostéopathie



décalcifiante diffuse), cytologiques (infiltration médullaire à nette prédominance de petits plasmocytes nucléolés) et histologiques. Diminution importante des immunoglobulines normales. Grande hypoplasie myéloïde confirmée par l'étude isotopique.

Hyperuricémie avec lithiase rénale.

## 2) OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

La plus récente revue des cas associant myélome et macroglobulinémie est celle de HOBBS (1969) qui à six cas personnels ajoute le cas publié par BUREAU (1968) et les quatorze cas recensés par celui-ci, le cas de BACHMAN (1965) et les trois réunis par WELTON (1968).

Nous y joindrons les cas de DIALER, MOTULSKY, ADNER, FESSEL, CURTAIN et O'DEA, WANNER et SIEBENMANN.

Les quatorze cas recensés par BUREAU sont ceux de :

- CREYSSEL (1956) ;
- KYLE (1965) ;
- RAYNAUD (1959) ;
- SCHEURLLEN (1954) que nous n'avons pas retenu, étant une prolifération biclonale.

et les **dix** cas cités par KAPPELER (1958) :

- CLEVE (1957)
- GRISOLIA et COHEN (1953)
- JAHNKE et SCHOLTAN (1955) qui signalent un myélome (avec signes radiologiques et infiltration médullaire) ayant un pic



en  $\gamma$  à l'électrophorèse. A l'ultracentrifugation 1,6 % seulement de 17S mais par contre 55,8 % d'une protéine 7 S environ ; nous n'avons donc pas retenu ce cas.

- LAURELL (1957) qui étudie 30 "paraprotéines" : 18 myélomateuses dont aucune n'a une constante de sédimentation supérieure à 11 S et 12 macroglobulines dont une associée à des adénopathies et des lésions osseuses mais la moelle n'a pas été étudiée et une néoplasie a été découverte qui peut expliquer lésions osseuses et adénopathies : aucun signe de myélome.
- OSSERMANN (1957)
- SANDKUHLER (1955)
- STOBBE (1955b) qui rapporte 2 observations dans lesquelles la prolifération cellulaire est mixte : plasmocytaire et lymphoïde, les plasmocytes prédominant dans les 2 cas, et des cellules d'aspect intermédiaire étant décrites.  
Nous n'avons pas retenu ces deux cas, la prolifération cellulaire n'étant pas uniquement plasmocytaire ou à nette prédominance de ces cellules.
- WALDENSTROM (de nouveau publiée en 1961).

De ces 26 cas, 9 sont mieux étudiés sur le plan clinique dont nous rapporterons les observations après avoir énuméré les 17 autres avec les données les concernant.

- DIALER (1951) cite un myélome avec neutropénie importante, à l'ultracentrifugation environ 25 % d'un composant lourd 20 S. Pas d'étude clinique.



- GRISOLLA et COHEN (1953) parmi les huit sérums de myélomes dont ils étudient la composition en acides aminés, citent une macroglobuline. Protides totaux 75 g/l, protéine monoclonale 60 %, constante de sédimentation : 17,7 S (S 20) soit extrapolée à zéro 19,2 S.
- SANDKÜHLER (1955) . un plasmocytome avec macroglobulinémie de constante de sédimentation 17 S. Pas d'étude clinique.
- CLEVE (1957) étudiant 10 macroglobulinémies en note une dans un cas de plasmocytome. Ultracentrifugation : constante de sédimentation 16 à 20 S. Pas d'immuno-électrophorèse. Pas d'étude clinique.
- MOTULSKY (1957) rapporte un cas où un taux élevé de macroglobuline est associé à une prolifération plasmocytaire. Pas d'étude clinique.
- OSSERMAN (1957) parmi 100 myélomes signale un pic dont la constante de sédimentation est de 13 à 24 S. Pas d'étude clinique.
- CURTAIN et O'DEA (1959) étudient en immunofluorescence les moelles de deux macroglobulinémies dont une associée à un plasmocytome. Pas d'étude clinique.
- BACHMAN (1965) parmi 554 globulines monoclonales dont 95 IgM en rencontre une chez un malade sans lésion osseuse radiologique typique, mais avec plasmocytose médullaire. Pas d'étude clinique détaillée.
- KYLE (1965) cite parmi trois macroglobulinémies "secondaires" un myélome multiple. Pas d'étude clinique.



- WELTON (1968) étudie une observation que nous reprendrons et en rapporte deux autres comportant un taux élevé d'IgM monoclonale, des flôts plasmocytaires dans la moelle osseuse et toutes deux des lésions osseuses typiques.
- HOBBS (1969 a) parmi 212 myélomes avec lésions osseuses et cytologiques dites caractéristiques, signale 6 myélomes IgM avec protéinurie de BENCE JONES. Trois de ces six cas réalisent un tableau de KAHLER sans hyperviscosité ni adénopathie. Pas d'étude clinique détaillée.

Les neuf observations suivantes nous fournissent plus d'éléments quant à la clinique.

BURKMANN et SANDKUHLER (1956) (cas n° 3)

Homme né en 1892

Installation en 1954 (62 ans) d'une fièvre.

L'examen note des adénopathies, l'absence d'hépatomegalie, de syndrome hémorragique.

Les radiographies montrent des lésions osseuses.

Moelle osseuse : "Infiltration plasmocytaire avec nombreuses cellules lympho-réticulaires".

Electrophorèse : protides totaux 62,1 g/l, fraction pathologique  $\gamma$  1 : 13,3 % soit 8 g/l.

Ultracentrifugation : la constante de sédimentation de cette fraction est de 17 S.



Protéinurie de BENCE-JONES

Pas d'hyperviscosité

Aucune précision quant à l'évolution.

CREYSSSEL (1956) (observation n° 14)

Début clinique chez cet homme de 50 ans par l'installation d'adénopathies associées à une hépatosplénomégalie.

Aucun signe hémorragique n'est mentionné.

Radiographies : lacunes osseuses sur le crâne.

Biopsie ganglionnaire : "réticulose de surcharge, envahissement par des éléments histio-plasmocytaires".

Treize pour cent d'éléments histiocytaires atypiques circulants.

Ponction sternale : 45 % de plasmocytes.

Electrophorèse : protides totaux 73 g/l, albumine 22,6 g/l,  $\gamma$ -globulines 39 g/l, pic étroit.

Ultracentrifugation : sédimentation 17 S.

Pas de protéinurie.

L'évolution n'est pas précisée.

WANNER et STEBENMANN (1957)

Homme né en 1905

Début clinique en 1956 (51 ans) par des épistaxis.

L'examen note un syndrome hémorragique :

- épistaxis
- purpura



- hémorragies rétinienes ;

une adénopathie axillaire, l'augmentation de volume du foie et de la rate.

Lésions osseuses ostéolytiques.

Hématies : 1.880.000 à 3.300.000/mm<sup>3</sup> ; leucocytes 20.000 à 150.000 (54 à 78 % de petits plasmocytes) ; plaquettes 84.000 à 150.000.

Myélogramme : 80 % de plasmocytes.

V.S. 135 - 138.

Electrophorèse : albumine 31,4 %,  $\gamma$ -globulines 53,1 %, pic étroit.

Ultracentrifugation : 52,1 % de 17,8 S.

Présence d'une cryoglobuline non typée.

Hémostase : complexe prothrombique 60 %, proconvertine 50 %, facteurs VIII et IX normaux ;

il est conclu à une activité antiprothrombine et antiproconvertine de la macroglobuline.

Traitement par la 6-Mercaptopurine.

Décès après 2 mois en "coma paraprotéïnémique"

Autopsie : infiltration histio-lympho-plasmocytaire ; syndrome hémorragique diffus (purpura, hémorragies rétinienes).

Leucémie à plasmocytes avec lésions osseuses, syndrome hémorragique, macroglobulinémie et hyperviscosité.

#### RAYNAUD (1959)

Femme de 55 ans.

Début brutal par une hémorragie méningée.



Il n'est signalé ni adénopathie, ni hépatomégalie ni splénomégalie.

Hématies : 2.930.000, plaquettes 265.000.

Ponction sternale : "réaction plasmocytaire extrêmement importante avec de nombreuses cellules à un ou deux noyaux, souvent à protoplasme vacuolé, disposées par îlots".

V.S. : 106

Electrophorèse : protides totaux 113 g/l, albumine 20,3 g/l, pic $\beta$  2 48 g/l.

Ultracentrifugation : 15,3 S 46 % ; 21 S 5 %.

Albuminurie 0,40 g/l, pas de protéine de BENCE-JONES.

Radiographies : lacunes osseuses caractéristiques sur le crâne.

Hémostase : Temps de saignement 16'30",

Temps de coagulation 26'

Test au lacet négatif

Plaquettes 265.000

Rétraction du caillot normale à 3 heures

Thromboélastogramme : augmentation importante de la première phase visible de la coagulation ; r = 18', K = 6'

Coagulation

prothrombine proconvertine: malade 56"/témoin 28"

prothrombine seule - - 24"/ - - 16"

proconvertine - - 58"/ - - 25"

proaccélélerine - - 32"/ - - 21"

Evolution inconnue.



ADNER (1960) (cité également par WALDENSTROM 1961, obs. n° 134)

Révélation chez une femme de 68 ans par

- des douleurs osseuses
- la protrusion d'un oeil.

L'examen clinique ne note :

- ni adénopathie
- ni hépatosplénomégalie
- ni diathèse hémorragique.

Radiographies : lacunes découpées à l'emporte pièce.

Calcémie : 166 mg/l

Hémoglobine 9,6 g/l, pas de thrombopénie

Ponction sternale : "prédominance de plasmocytes, certains nucléolés, pas d'augmentation des lymphocytes".

V.S. : 150.

Electrophorèse : protides totaux 110 g/l, pic  $\gamma$  = 47 %

Ultracentrifugation : 47 % de 19 S.

Immunoélectrophorèse : IgM.

Protéinurie de BENCE-JONES intermittente : un seul composant 3,5 S.

Liquide céphalo-rachidien : protéines 60 mg/100 ml : albumine 39 % ;  
 $\gamma$ -globulines 33 % ; ultracentrifugation : 10 % de 19 S.

Evolution non précisée.



WALDENSTROM (1961) (observation n° 225)

Femme née en 1891.

Découverte en mai 1958 d'un pic à l'électrophorèse.

Antécédents : 1923 : tuberculose rénale droite, néphrectomie,

1954 : intervention sur cancer du sein

1943 : douleurs lombaires.

V.S. 1945 : 34

1946 : 58

1947 : 34 - 55

1949 : 27 - 30

1951 : 75 - 91

1954 : 73

Mai 1958 pic à l'électrophorèse

Ultracentrifugation : 16,9 S = 12 % ; 26,6 S = 1 %

Radiographies du squelette normales

Ponction sternale : 18 % de plasmocytes.

Il n'est signalé ni adénopathie, ni hépatosplénomégalie, ni signe hémorragique.

Décembre 1959 : nouvelles radiographies : montrant de petites lacunes

A la ponction sternale augmentation du pourcentage de plasmocytes.

L'évolution ultérieure n'est pas connue.



FESSEL (1962) (cas n° 11)

Homme de 71 ans

Les circonstances de découverte ne sont pas précisées

Examen clinique : discrète hypertrophie des ganglions et de la rate.

Radiographies : pas de lésion osseuse visible

Pas de plasmocyte circulant

Moelle : 60 % de plasmocytes jeunes, augmentation discrète des cellules lymphoïdes et réticulo-lymphocytaires.

A l'ultracentrifugation 14,2 % des protides totaux correspondent à une fraction 19 S.

Décès dans des circonstances non précisées.

L'autopsie montre une infiltration plasmocytaire et ne retrouve aucune récidue ni métastase d'un cancer du rectum opéré cinq ans auparavant.

BUREAU (1966)

Début chez une femme de 54 ans par des épistaxis ; après deux semaines apparition d'un purpura bulleux nécrotique.

L'examen clinique note la persistance des épistaxis, l'absence d'hépatomégalie, splénomégalie et adénopathie (quelques petits ganglions inguinaux).

Radiographies du squelette : "aspect sablé" des os du crâne, tassement cunéiforme de D4 et tassement du bord supérieur de D5.

N.F.S. : hématies 2.340.000, leucocytes 9.200 (lymphocytes 17, monocytes 11), plaquettes 292.000.



Myélogramme : plasmocytes 5 %, mais avec d'importantes anomalies morphologiques (toutes les cellules de cette lignée, y compris de nombreux "proplasmocytes" et "proplasmoblastes" contiennent dans leur cytoplasme de volumineuses inclusions ; sont signalées de nombreuses images de lyses plasmocytaires).

V.S. : 161 - 185.

Electrophorèse : important pic de migration  $\gamma$

Immunoélectrophorèse : précise que cette immunoglobuline monoclonale est une IgM.

Protéinurie : 2 g, électrophorèse = gamma-globuline.

Recherche de cryoglobuline négative.

Hémostase : plaquettes 292.000

thromboélastogramme d'hypercoagulabilité

déficit du complexe prothrombique, taux de prothrombine 52 %

fibrinogène : 6,35 g/l.

Evolution : Traitement par le MELPHALAN : une cure de 80 mg (10 mg/jour), puis après 10 jours, deuxième cure de 70 mg. Devant le peu d'amélioration obtenu au traitement d'entretien de 2 mg/jour est associé une corticothérapie (40 mg/jour), ce entraînant une amélioration clinique et biologique (V.S. 17 - 33, protides de 65g à 100 g/l)

L'évolution ultérieure n'est pas connue (publication 18 mois après l'émergence clinique).



WELTON (1968)

Homme de 53 ans.

Début clinique marqué par une asthénie, des étourdissements, des épistaxis, ce durant quinze jours.

L'examen clinique note une pâleur, l'absence d'hépatome et splénomégalie, d'adénopathie.

L'examen du fond d'oeil révèle une stase veineuse, de nombreuses hémorragies rétinienne.

Radiographies : déminéralisation vertébrale.

Anémie normochrome normocytaire, hématocrite 21 %

Myélogramme : 75 % de plasmocytes (grands noyaux excentriques, nucléolés, zone claire périnucléaire, cytoplasme fortement basophile)

Electrophorèse : protides totaux 110 g/l pic étroit en gamma.

Ultracentrifugation : important composant 19 S.

Immuno électrophorèse : IgM. Aucune modification au long de l'évolution  
IgG et IgA diminuées.

Protéinurie : 0,5 à 1 g/24 h dont 75 % de gamma globulines.

Hémostase : Temps de saignement 19' (méthode de BORCHGREVINK  
et WAALER)

Pas de thrombopénie

Temps de prothrombine 30 %

Test de génération de thromboplastine dans les limites  
normales.



Traitement et évolution :

- Cyclophosphamide 100 mg/jour ; plasmaphérèses.
- Après 2 mois de traitement les protides totaux sont passés de 110 à 70 g/l dont les globulines de 80 à 20 g/l, la plasmocytose médullaire est descendue à 25 % ; le fond d'oeil est devenu normal.
- Le traitement par cyclophosphamide est poursuivi à la dose de 50 mg/jour.
- Après 18 mois la plasmocytose et la protidémie augmentent malgré le passage à 150 mg/jour, puis plasmaphérèses.
- Apparition de lésions radiologiques (fractures vertébrales)
- Phase terminale : altération des fonctions rénales, infection pulmonaire à KLEBSIELLA-Aérobacter, puis syndrome cérébral aigu sans signe de localisation, liquide céphalo-rachidien et électro-encéphalogramme normaux.  
Réapparition d'épistaxis (Temps de saignement supérieur à 45' ; thrombopénie ; temps de prothrombine à 45' ; thrombopénie ; temps de prothrombine 46 % ; prothrombine-proconvertine 43 % ; facteur VII 30 %). Diminution des hémorragies après deux exsanguino-transfusions.
- Septicémie à CANDIDA ALBICANS. N.F.S. : 66.000 leucocytes dont 50 % de plasmocytes
- Décès en un mois malgré antibiothérapie et vincaléucoblastine, après 30 mois d'évolution

Autopsie : infiltration plasmocytaire massive vertébrale, hépatique, splénique, ganglionnaire, rénale et pulmonaire. L'encéphale n'a pu être examiné.



Récapitulation des observations de la littérature et de nos 3 cas.

|                      | lésions<br>osseuses | plasmocy-<br>tose moelle | signes hé-<br>morragiques | immunoélec-<br>trophorèse | ultracen-<br>trifugation |
|----------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| DIALER               |                     |                          |                           | /                         | 20(US)                   |
| GRISOLIA & COHEN     |                     |                          |                           | /                         | 19,2                     |
| SANDKUHLER           |                     |                          |                           | /                         | 17                       |
| BURKMAN & SANDKUHLER | +                   | ++                       | -                         | /                         | 17                       |
| REYSSSEL             | +                   | 45%                      | -                         | /                         | 17                       |
| CLEVE                |                     |                          |                           | /                         | 16 à 20                  |
| MOTULSKY             |                     | ++                       |                           | /                         | +                        |
| ROSSERMAN            |                     |                          |                           | /                         | 16 à 24                  |
| WANNER & SIEBENMANN  | +                   | 80%                      | ++                        | /                         | 17,8                     |
| CURTAIN & O'DEA      |                     | +                        |                           | IgM                       | /                        |
| RAYNAUD              | +                   | +++                      | ++                        | /                         | 15,3/21                  |
| ADNER                | +                   | +++                      | -                         | IgM                       | 19                       |
| WALDENSTROM          | - puis +            | 18% <sup>7</sup>         | -                         | /                         | 16,9                     |
| FESSEL               | -                   | 80%                      | -                         | /                         | 19                       |
| BACHMEN              | -                   | +                        |                           | IgM                       | /                        |
| KYLE                 |                     |                          |                           | IgM                       | /                        |
| BUREAU               | +                   | 5% atyp.                 | +                         | IgM                       | /                        |
| WELTON               | - puis +            | 75%                      | +                         | IgM                       | 19                       |
| - -                  | +                   | ++                       |                           | IgM                       | /                        |
| - -                  | +                   | ++                       |                           | IgM                       | /                        |
| HOBBS                | +                   | ++                       |                           | IgM                       | /                        |
| - -                  | +                   | ++                       |                           | IgM                       | /                        |
| - -                  | +                   | ++                       |                           | IgM                       | /                        |
| - -                  | +                   | ++                       |                           | IgM                       | /                        |
| - -                  | +                   | ++                       |                           | IgM                       | /                        |
| - -                  | +                   | ++                       |                           | IgM                       | /                        |
| Obs. 1 H.A.          | +                   | 80%                      | ++                        | IgM                       | /                        |
| Obs. 2 G.D.          | +                   | 64%                      | +                         | IgM                       | 15,7/19,2                |
| Obs. 3 L.R.          | - puis +            | 35 à 67%                 | +                         | IgM                       | 18/23                    |



## C - GRANDS TRAITS DE CE CADRE

### 1) Age, sexe

Les douze observations concernant des malades âgés de 37 à 71 ans, l'âge moyen étant de 57 ans ; 7 hommes et 5 femmes. Il est à noter que H.A. se distingue par son âge de 37 ans.

Aucune enquête familiale n'a été menée. Aucune association pathologique particulière n'est signalée.

### 2) Les signes initiaux sont :

- des signes hémorragiques : quatre fois dont un purpura nécrotique (BUREAU) sans cryoglobuline ;
- des douleurs osseuses : quatre fois dont une (G.B.) avec fractures pathologiques. Dans l'observation rapportée par WALDENSTROM un pic est découvert chez une malade suivie depuis plusieurs années pour des douleurs osseuses.
- une anémie : une fois (G.B.) d'ailleurs associée à des fractures spontanées.
- une fièvre : une fois (BURKMANN et SANDKUHLER)
- une hypertrophie des organes hématopoïétique une fois (CREYSSEL).

### 3) Symptômes cliniques et radiologiques

Une altération de l'état général est constamment notée.

- Une hépatosplénomégalie n'est signalée que deux fois (CREYSSEL ; WANNER et SIEBENMANN), toujours associée à des adénopathies. Une fois (FESSEL) est notée une augmentation modérée du volume de la rate, avec des adénopathies discrètes.



- Des adénopathies sont rapportées dans cinq observations dont deux où elles étaient discrètes. Une seule biopsie ganglionnaire a été faite (CREYSSEL) montrant un envahissement par des éléments histioplasmocytaires.
- Des lésions osseuses radiologiques sont signalées onze fois, dont trois où elles n'existaient pas initialement. Dans le cas de WALDENS-TROM de petites lacunes n'apparaissent que dix neuf mois après la découverte du pic monoclonal, en même temps qu'augmente la plasmocytose médullaire. Dans le cas de WELTON il n'existait initialement qu'une déminéralisation vertébrale, des lésions osseuses n'apparaissent que vingt mois plus tard, alors qu'après une amélioration sous traitement les protides sériques et la plasmocytose augmentent. Enfin dans l'observations de L.R. des lésions osseuses (tassements vertébraux, plages lytiques sur le bassin mais non le crâne) apparaissent après huit mois. Il est à noter que cette dernière malade a reçu des corticoïdes, mais ce alors que les lésions radiologiques avaient déjà été découvertes. Il faut en effet, quant aux lésions osseuses, faire la part de complications iatrogènes et de l'évolution propre de la maladie.

En ce qui concerne l'aspect des lésions osseuses, il semble s'agir six fois sur douze de lacunes ostéolytiques assez bien limitées.

Les lésions osseuses manquent dans l'observation de FESSEL, mais les radiographies n'ont pas été répétées.

Sur l'ensemble des 29 observations réunies des lésions osseuses sont signalées 19 fois, leur absence 2 fois.



- Des manifestations hémorragiques existent six fois, dont quatre fois où ce fut le signe initial et une où elles n'apparaissent qu'à la fin de l'évolution.

Ce sont quatre fois des épistaxis, deux fois un purpura (dont un purpura nécrotique sans cryoglobuline dans le cas de BUREAU), une fois une hémorragie méningée, une fois une hématurie.

Dans quatre cas des hémorragies sont notées à l'examen du fond d'oeil, dont un où il n'existe aucun autre signe hémorragique.

- Des problèmes infectieux ne se sont posés que pour trois malades.

- . une infection pulmonaire à KLEBSIELLA aérobacter puis une septicémie à Candida Albicans ont marqué les dernières semaines de l'évolution du malade de WELTON, alors que l'on notait 33000 plasmocytes/mm<sup>3</sup> dans le sang circulant.

- . G.B. et H.A. sont décédés en état septicémique.

- . De nombreux épisodes infectieux bronchiques, cédant bien à l'antibiothérapie ont émaillé l'évolution de H.A., même dès avant l'installation des douleurs osseuses.

- Un syndrome clinique d'hyperviscosité est probable dans deux observations.

- . celle de WANNER et SIEBENMANN où l'exitus eut lieu en "coma paraprotéïnémique" ;

- . celle de WELTON où est signalé un "syndrome cérébral aigu sans signe de localisation".

- L'existence d'une atteinte rénale, modérée, n'est précisée que dans trois observations (WELTON en fin d'évolution, H.A. et L.R.).



- Les dosages de calcémie sont rapportés trois fois :

- . ADNER : calcémie à 133 mg/l
- . H.A. : calcémie 114 mg/l, Phosphorémie 49 mg/l, calciurie 380 mg/24 h. La calcémie la plus élevée est à 132 mg/l et elle est descendue à 98 mg/l après plasmaphérèses.
- . L.R. calcémie 98 mg/l, Phosphorémie 30 mg/l, Calciurie 430 mg/24 h.

#### 4) Symptômes hématologiques et biologiques

- Une anémie est presque constamment signalée, le plus souvent modérée, quelquefois elle est importante : WANNER et SIEBENMANN, G.B. (10 transfusions en 15 jours), H.A. (3 à 4 transfusions par semaine durant les périodes d'hospitalisation). Il faut tenir compte dans l'interprétation de cette anémie de l'hémodilution due à la macroglobulinémie, mais aucune mesure de volume globulaire total et de volume plasmatique n'a été faite.

Des auto anticorps anti érythrocytaires n'ont été recherchés qu'une fois (H.A.) sans être retrouvés. Aucun signe d'hémolyse n'est mentionné.

- Une thrombopénie, en règle modérée, est aussi signalée.
- Le passage dans le sang d'éléments granuleux jeunes est relevé trois fois, associé à une infiltration médullaire importante deux fois (H.A. et L.R.) avec plasmocytose sanguine :

G.B. : 4 % métamyélocytes en fin d'évolution

L.R. : 2 % de métamyélocytes initialement puis

5 % en fin d'évolution avec 5 % de plasmocytes

H.A. : 2 à 10 % de promyélocytes et métamyélocytes avec

2 à 17 % de plasmocytes circulants.



- Des éléments plasmocytaires circulants sont notés 4 fois, associés à une infiltration médullaire très importante. Deux fois ils n'apparaissent qu'en fin d'évolution : G.B. (5 %) et le cas de WELTON : 33.000/mm<sup>3</sup>. D'emblée on note 2 % de plasmocytes dans le sang de H.A.. Le tableau hématologique de l'observation de WANNER et SIEBENMANN est celui de la leucémie à plasmocytes.

Une fois (CREYSSEL) sont notés 13 % d'éléments histiocytaires circulants.

- Quant à la moelle, nous avons retenu comme critère de sélection une plasmocytose médullaire nettement prédominante. Les moelles des 12 cas peuvent être réparties en 2 catégories : plasmocytose exclusive et plasmocytose associée à des éléments lymphoïdes.

Dans huit cas la prolifération est exclusivement plasmocytaire. Deux de ces cas se distinguent par le faible pourcentage de plasmocytes observé : celui de WALDENSTROM (18 % mais augmentation au cours de l'évolution) et celui de BUREAU : 5 % mais d'importantes dystrophies sont signalées et la ponction ne semble pas avoir été répétée. Dans les six autres cas la plasmocytose - lorsqu'elle est chiffrée - est comprise entre 45 et 94 %.

Dans les quatre autres cas la prolifération plasmocytaire est associée à des éléments lymphoïdes. Dans l'observation de BURKMANN et SANDKUHLER est signalée une infiltration plasmocytaire avec de nombreuses cellules lympho-réticulaires. La moelle de L.R., à plusieurs ponctions, comporte entre 35 et 67 % de petits plasmocytes, parfois nucléolés, quelquefois difficiles à distinguer de lymphocytes et de 3 à 30 % de lymphocytes. Dans la moelle de G.B. on note 64 % de cellules plasmocytaires quelquefois pluri-nucléées avec des vacuoles intranucléaires et 20 % d'éléments lymphoïdes et lympho-plasmocytaires.



La quatrième observation de ce type est celle de FRESCH qui peut être considérée comme assurant la transition entre les deux catégories puisque à côté de 80 % de plasmocytes jeunes sont observées quelques cellules dites lymphoïdes et réticulo-lymphocytaires.

- L'Hémostase n'a été étudiée que dans cinq observations.

Un déficit du complexe prothrombique est trouvé quatre fois (WANNER et SIEBENMANN, RAYNAUD, BUREAU et WELTON), un temps de saignement allongé sans thrombopénie est noté trois fois (RAYNAUD, WELTON), dont H.A. qui a d'importantes perturbations de l'hémostase primaire dont l'étude fera l'objet d'un dernier chapitre.

- La macroglobuline monoclonale

est identifiée par la seule ultracentrifugation dans six cas, étant démontrée dans les six autres par immunoelectrophorèse. Les protides totaux sont six fois à au moins 100 g/l, une fois à 87 g/l, une fois à 76 g/l, une fois à 62,1 g/l. Le pic globulinique est cinq fois compris entre 39 et 75 g/l (taux précisé 7 fois).

Une diminution nette des immunoglobulines IgG et IgA est signalée 4 fois (WELTON, G.B., L.R. et H.A.).

Une globulinurie est notée 7 fois dont 3 fois où est noté à l'électrophorèse des urines un pic de gamma globulines (BUREAU, WELTON et G.B.), une fois où la constante de sédimentation est de 3,5 US (ADNER) et deux fois où les chaînes légères sont typées (L.R. et H.A.) toutes deux Kappa, correspondant au type des chaînes légères de la macroglobuline sérique. Son importance n'est pas toujours précisée. Elle est de 1 à 2 g/l dans 4 cas.



5) Traitement et évolution ne sont précisés que dans un petit nombre de ces observations :

- la malade de WANNER et SIEBENMANN (leucémie à plasmocytes) a reçu 6-Mercaptopurine, sans succès et est décédé en deux mois ;
- L.R. a reçu Prednisone puis Prednisone et Chlorambucil sans amélioration
- Le malade de WELTON a reçu Cyclophosphamide avec succès (passage des globulines de 80 à 20 g/l, de la plasmocytose médullaire de 75 à 25 %) mais après 18 mois, malgré la poursuite du traitement, plasmocytose et protidémie augmentent. Durant les derniers mois, passage massif de plasmocytes dans le sang (33.000/mm<sup>3</sup>), échec de la Vincalécoblastine.
- Trois malades ont reçu du Melphalan. Les premières cures n'ont pas amélioré la malade de BUREAU, mais l'association d'une corticothérapie fut suivie d'une nette régression des signes cliniques et biologiques. G.B. a également reçu le Melphalan par cures discontinues : après une amélioration de près d'un an quant à l'infiltration plasmocytaire et le taux d'immunoglobuline monoclonale, reprise évolutive et décès. Enfin H.A. a reçu du Melphalan de manière continue sans aucun succès, non plus que l'association au Melphalan de Cyclophosphamide et d'une corticothérapie.

La survie après émergence clinique de l'affection est brève :

- le cas de WALDENSTROM : au moins 19 mois
- le cas de BUREAU : au moins 18 mois
- le cas de WELTON : 30 mois (leucémie à plasmocytes terminale)
- L.R. : 17 mois
- \* - H.A. : 8 mois
- le cas de WANNER & SIEBENMANN : 2 mois (leucémie à plasmocytes).
- \* - G.B. : 16 mois



|                                | BURKMANN<br>SANDKUHLER<br>1956                                                          | GREYSSSEL<br>1956                                           | WANNER<br>SIEBEN-<br>MANN<br>1957                                                    | RAYNAUD<br>195                                                              | L.R.                                                                                                        | H.A.                                                                |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Sexe Age                       | M 62                                                                                    | M 50                                                        | M 51                                                                                 | F 59                                                                        | F.49                                                                                                        | M 37                                                                |
| Signes<br>révéla-<br>teurs     | fièvre                                                                                  | adénopath.<br>hépato-<br>splénomég.                         | épistaxis                                                                            | hémorrag.<br>méningée                                                       | douleurs<br>osseuses                                                                                        | douleurs<br>osseuses,<br>infection<br>bronchique                    |
| Lésions<br>osseuses            | +                                                                                       | lacunes<br>crâne                                            | lésions<br>ostéolyti-<br>ques                                                        | lacunes<br>crâne                                                            | non puis en<br>8 mois tas-<br>sements vert<br>ébraux, lyses<br>mal limitées                                 | lacunes<br>disséminées                                              |
| Adénopath.                     | +                                                                                       | +                                                           | +                                                                                    | -                                                                           | -                                                                                                           | minimes                                                             |
| Hépatomég.                     | -                                                                                       | +                                                           | +                                                                                    | -                                                                           | -                                                                                                           | -                                                                   |
| Splénomég.                     | -                                                                                       | +                                                           | +                                                                                    | -                                                                           | -                                                                                                           | -                                                                   |
| Signes<br>hémorra-<br>giques   | -                                                                                       | -                                                           | épistaxis,<br>purpura,<br>hémor.<br>rétinienne                                       | hémorrag.<br>méningée                                                       | hémorragies<br>rétiniennes                                                                                  | épistaxis,<br>hématurie,<br>hémorragies<br>rétiniennes              |
| Hypervisc.                     | -                                                                                       | -                                                           | +                                                                                    | -                                                                           | -                                                                                                           | -                                                                   |
| Traitement<br>Evolution        |                                                                                         |                                                             | 6-Mercapto<br>purine<br>Décès après<br>2 mois en<br>"coma<br>paraprotéi-<br>némique" |                                                                             | Corticothé-<br>rapie puis<br>association<br>de Chloram-<br>bucil<br><br>Exitus en<br>hypoplasie<br>myéloïde | Melphalan +<br>Cyclophospha-<br>mide +<br>Prednisone<br>inefficaces |
| Survie                         |                                                                                         |                                                             | 2 mois                                                                               |                                                                             | 17 mois                                                                                                     | 8 mois                                                              |
| H.S.C.                         |                                                                                         | 13% d'élé-<br>ments his-<br>tiocytai-<br>res atypi-<br>ques | leucémie à<br>plasmocy-<br>tes                                                       |                                                                             | myélémie 2à<br>5%; plasmocytose<br>phase term.                                                              | plasmocytose 2à5%<br>myélémie 2à<br>17%                             |
| Myélogram-<br>me               | "Infiltra-<br>tion plas-<br>mocytaire,<br>nomb.cell.<br>lympho-<br>plasmocy-<br>taires" | 45% de<br>plasmocy-<br>tes                                  | 80% de<br>plasmocy-<br>tes                                                           | "réaction oc-<br>c. plasmocy-<br>taire extrême-<br>ment im-ym-<br>portante" | 35 à 87% de<br>plasmocytes,<br>3 à 30% de<br>lymphocytes                                                    | 60 à 94% de<br>plasmocytes<br>et plasmoc-<br>blastes                |
| Electro-<br>phorèse            | PT=62g/l<br>pic 1=8g/l                                                                  | PT=73g/l<br>pic 1=39g/l                                     | pic 1=53,1%                                                                          | PT=113g/l<br>pic 1=48g/l                                                    | PT=112g/l<br>pic 1=75g/l                                                                                    | PT=87g/l<br>pic 1=29g/l                                             |
| Immuno-<br>électro-<br>phorèse | /                                                                                       | /                                                           | /                                                                                    | /                                                                           | IgM.<br>diminution<br>IgG et IgA                                                                            | IgM.<br>diminution<br>IgG et IgA                                    |
| Ultracent-<br>rifugation       | 17S                                                                                     | 17S                                                         | 17,8S:52%                                                                            | 15,3S:46%<br>21S:5%                                                         | 18S:43%<br>26S:6%                                                                                           | /                                                                   |
| Proteïnu-<br>rie               | Bence Jones<br>+                                                                        | -                                                           | -                                                                                    | -                                                                           | 1,24g<br>BJ+;<br>type Kappa                                                                                 | 1,85g<br>type Kappa                                                 |



### III - DISCUSSION

---

De ces neuf observations de la littérature et des trois étudiées ici, on peut essayer de dégager les principaux traits de ces maladies dites de Kahler avec macroglobulinémie et les comparer à la symptomatologie habituelle du myélome multiple.

La maladie survient en moyenne à 57 ans, révélée par des douleurs osseuses ou des manifestations hémorragiques. La symptomatologie associe rapidement:

- une atteinte osseuse, lacunes ou déminéralisation diffuse, quasi constante.
- une anémie et parfois une thrombopénie modérée ; l'existence, une fois sur quatre, d'éléments granuleux jeunes dans le sang et aussi souvent d'une plasmocytose sanguine initiale ou terminale, moins banale.
- une infiltration plasmocytaire de la moelle, d'importance variable : le pourcentage des plasmocytes est compris entre 5 et 94 %. Il s'agit de plasmocytes matures et/ou anormalement jeunes, dans un tiers des cas existe en outre un discret excès d'éléments lymphocytaires.
- la protidémie totale dépasse 80 g/l dans sept cas sur neuf avec un "pic" de macroglobuline important, en moyenne d'environ 45 g/l ; les immunoglobulines normales sont diminuées et une globulinurie est notée dans sept cas sur douze, dans quatre de ces cas de l'ordre de 1 à 2 g/24 h.



L'évolution est compliquée de manifestations hémorragiques, cutanéo-muqueuses et rétiniennes le plus souvent, sans thrombopénie importante, plus rarement d'une septicémie ou d'une insuffisance médullaire.

La durée totale de l'évolution, de même que l'effet des chimiothérapies sont mal précisés dans la littérature. Dans nos trois observations, l'évolution n'a pas excédé dix sept mois ; la thérapeutique, MELPHALAN ou CHLORAMBUCIL et corticoïdes a été efficace dans un cas seulement.

#### L'aspect revêtu est donc celui d'un myélome

L'âge de survenue est identique à l'âge de fréquence maximum du myélome : 48 des 105 malades de DRIVSHOLM (1964) et 42 des 112 malades de CARBONE (1967) ont entre 51 et 60 ans.

Une hypertrophie des organes hématopoïétique n'est notée que deux fois sur douze cas, alors qu'elle est très fréquente dans la macroglobulinémie de Waldenström, Mc CALLISTER et coll. (1967) notent sur 196 cas de la littérature 49 fois des adénopathies, 71 fois une splénomégalie, 77 fois une hépatomégalie et parmi les 31 cas qu'ils rapportent 13 fois des adénopathies, 6 fois une splénomégalie et 7 fois une hépatomégalie.

BASCH (1966) note sur 42 observations : 24 fois des adénopathies, une splénomégalie 31 fois, une hépatomégalie liée à l'infiltration lymphocytaire (biopsie hépatique) 13 fois.

Les signes osseux que nous avons notés presque constamment sont le signe révélateur le plus fréquent du myélome multiple (70 % pour DRIVSHOLM) et ne manquent que dans 5 à 20 % des cas. Dans six des douze observations rassemblées, les lésions osseuses observées sont des lacunes ostéolytiques. De telles



lésions ostéolytiques sont rares dans la macroglobulinémie de Waldenström : Mac CALLISTER et coll. n'en rencontrent pas dans leurs trente et une observations, par contre selon ces auteurs une ostéoporose n'est pas rare, de même BASCH (1955) note dans un "nombre important de cas" des microgéodes.

L'existence d'une plasmocytose périphérique, notée dans 1/3 des cas est moins fréquente dans le myélome.

L'évolution est rapidement fatale comme dans le myélome, beaucoup plus brève que celle de la macroglobulinémie de Waldenström.

La cytologie médullaire est également celle d'un myélome. L'importance de l'infiltration plasmocytaire est variable, de 5 à 94 %, mais le plus souvent importante ; elle est faite de plasmocytes matures et/ou dystrophiques. A cette prolifération plasmocytaire sont associés dans quatre cas sur douze des éléments lymphoïdes et lympho-plasmocytaires en petit nombre.

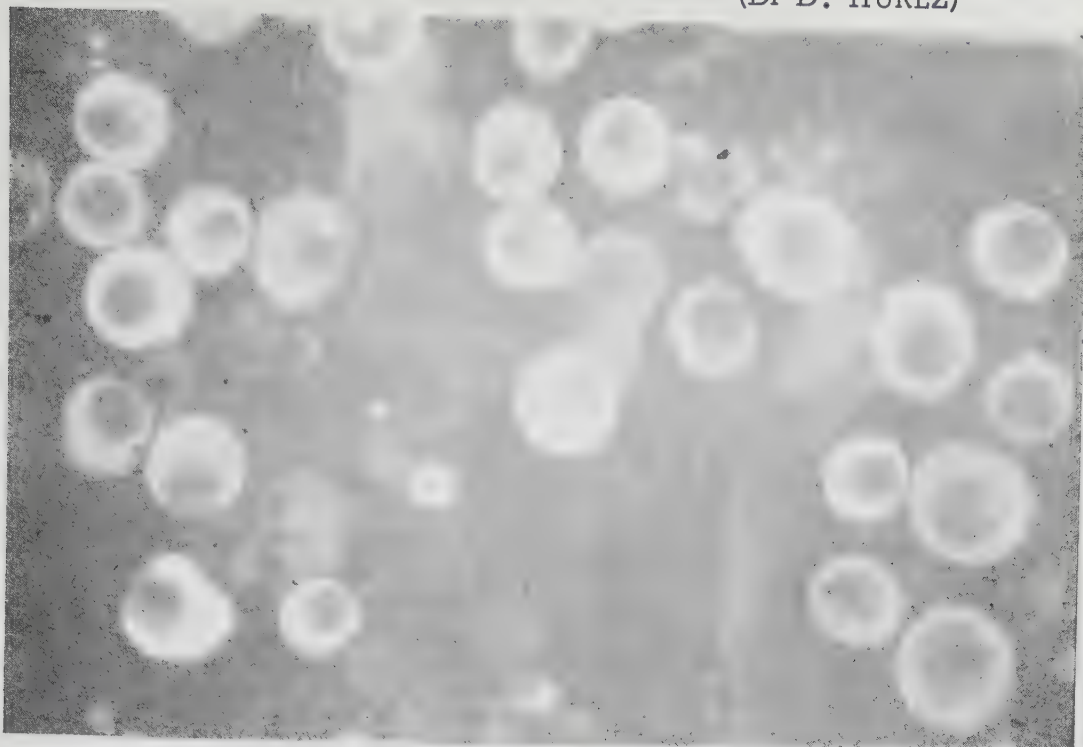
La moelle de l'un des malade (H.A.) a été étudiée en immunofluorescence. Au moment de l'étude la moelle était envahie par 60 à 80 % de plasmocytes et de plasmoblastes. Il a été observé une fluorescence de 60 % de plasmocytes avec les sérums anti  $\mu$  et anti K. Il n'existait pratiquement aucune fluorescence avec les sérums anti  $\alpha$ , anti  $\gamma$  et anti  $\lambda$ . Toutes les cellules fluorescentes étaient plasmocytaires. Cet aspect est identique à celui observé par la plupart des auteurs dans le myélome multiple.

BURTIN et BUFPE (1963, 1964) étudient 87 myélomes et ne notent que 17 fois une fluorescence dans des plasmocytes plus ou moins jeunes. La proportion de plasmocytes fluorescents par rapport à l'infiltration plasmocytaire est variable, un grand nombre de plasmocytes ne fluorescent pas.

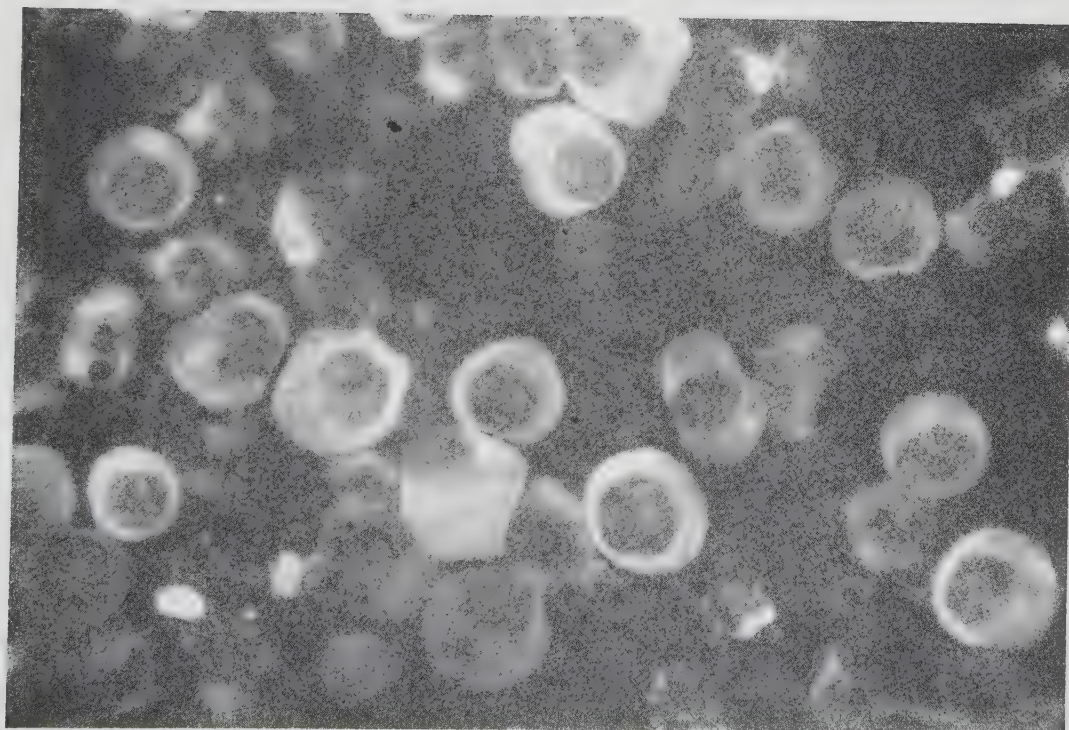
Au contraire SOLOMON et coll. (1963a), par une technique indirecte (plasmocytes humains + antisérum préparé chez le lapin anti-globulines humaines



(Dr D. HUREZ)



- avec sérum anti- $\mu$



- avec sérum anti-Kappa



+ antisérum préparé chez le mouton anti-globulines de lapin marqué par la fluorescéine), notent une fluorescence de tous les plasmocytes. Van FURTH (1966) puis MARMONT et DAMASIO (1966, 1969), par une technique directe confirment la fluorescence de la quasi totalité des plasmocytes.

HUREZ et coll. (1969) selon la technique indiquée en appendice à l'observation de H.A., notent que tous, ou presque tous les plasmocytes des frottis de myélomes réagissent avec l'antisérum conjugué correspondant à la globuline myélomateuse.

L'étude au microscope électronique des plasmocytes de maladie de Kahler (DRAUNSTEINER et coll. 1953 ; PRUHLING et coll. 1958, BESSIS et THIERY 1962 ; BESSIS et coll. 1963) a mis en évidence des structures sécrétoires très importantes : ergastoplasme développé, dilaté (correspondant aux plasmocytes flamés), inclusions protéiques.

Bien différent au contraire paraît être l'aspect en immunofluorescence de la macroglobulinémie de Waldenström.

BURTIN (1961) étudie 6 ganglions de macroglobulinémie et ne trouve que peu de cellules fluorescentes avec un sérum conjugué anti IgM, ces cellules sont d'apparence lymphocytaire pour certaines, mais d'autres sont des plasmocytes typiques.

SOLOMON et coll. (1963a) étudient eux aussi six macroglobulinémies de Waldenström et notent sur les frottis de moelle une fluorescence dans :

- des plasmocytes typiques
- des grands et moyens lymphocytes
- des cellules d'aspect intermédiaire.



Les ganglions de deux de ces six cas sont également étudiés et une fluorescence observée dans des cellules dites lymphoïdes.

MARMONT et DAMASIO (1968, 1969) étudient cinq macroglobulinémies. Est notée une fluorescence intense de l'anneau cytoplasmique d'un pourcentage variable de cellules lymphoïdes avec un sérum anti IgM, mais jamais avec les sérums anti IgG et anti IgA.

Il faut souligner deux points quant à ces études en immunofluorescence des macroglobulinémies de Waldenström. Le premier est la difficulté d'appréciation de la nature des éléments fluorescents dans l'infiltration cellulaire, souvent polymorphe, les frottis ne pouvant être observés qu'en contraste de phase et en fluorescence, du fait de la mauvaise qualité des colorations obtenues sur les lames traitées par les antisérums fluorescents. Le second est que ces études n'ont porté, le plus souvent, que sur des cas isolés, les plus longues séries étant celles citées de BURTIN (1961, 5 cas) et SOLOMON et coll. (1963a 6 cas).

HUREZ et coll. (1969) ont publié un travail portant sur 19 moelles de macroglobulinémies. Ils n'ont trouvé qu'un faible pourcentage de cellules positives : 1 à 2 % des cellules blanches, au maximum 6 %. Quant à la nature de ces cellules il s'agissait :

- dans 5 cas uniquement de plasmocytes malgré une infiltration plus ou moins importante de cellules lymphoïdes ;
- dans 9 cas de lymphocytes et de plasmocytes, ceux-ci prédominent nettement ;
- dans 4 cas de lymphocytes et plasmocytes en proportions égales ;
- dans 1 cas des lymphocytes et plasmocytes, ceux-là prédominant.



Poursuivant leur étude, ces auteurs (HUREZ et coll., 1970) ont porté leur série à 34 cas. Les cellules fluorescentes sont :

- 11 fois des plasmocytes exclusivement (dont notre observation H.A.) ;
- 14 fois les deux types cellulaires, les plasmocytes prédominant ;
- 9 fois les deux types cellulaires, les lymphocytes prédominant ;
- il n'a jamais été observé de fluorescence des lymphocytes uniquement.

Les onze cas où la fluorescence a été uniquement plasmocytaire se répartissent entre les catégories suivantes :

- moelle normale en cytologie, pic à l'électrophorèse, pas d'infiltration retrouvée. En immunofluorescence : moins de 1 % ou 1 % de plasmocytes fluorescents ;
- Petit pourcentage de plasmocytes dans la moelle ;
- Infiltration lymphoïde ou plasmocytaire de la moelle, seuls les plasmocytes sont fluorescents.
- un cas de myélome (H.A.) où 60 % des cellules sont positives.

Si l'on étudie la proportion de cellules fluorescentes par rapport à l'infiltration, les 34 observations se répartissent ainsi :

- 14 fois moins de 1 % des cellules sont positives
- 16 fois 1 à 5 %
- 4 fois la proportion est plus importante :
  - 11 % (infiltration lymphoïde importante)
  - 45 % (infiltration essentiellement lymphoïde)
  - 60 % (myélome H.A. plasmocytes uniquement)
  - 75 % (lymphocytes).



Deux faits essentiels sont mis en évidence par ce travail :

- une faible proportion seulement des cellules semble contenir l'immunoglobuline monoclonale : 14 fois (41 %) moins de 1 % et 16 fois (47 %) de 1 à 6 %.
- quant au type des cellules fluorescentes : 11 fois (32 %) ce ne sont que des plasmocytes, 14 fois (41 %) ce type cellulaire prédomine.

En microscopie électronique (BRAUNSTEINER et coll. 1956 ; FRUHLING et coll. 1956, BESSIS et coll. 1958) ont été décrites des cellules d'aspect non sécrétoire, sans ergastoplasme, ressemblant aux lymphoblaste et grand lymphocyte des leucémies lymphoïdes chroniques, mais aussi des cellules avec les unes un ergastoplasme peu développé, les autres un ergastoplasme très développé, celles-ci étant identiques aux plasmocytes.

L'étude en immunofluorescence et en microscopie électronique de l'infiltration cellulaire de la macroglobulinémie de Waldenström donne aux plasmocytes associés, habituellement en petit nombre, à l'infiltration lymphoïde un rôle majeur dans la sécrétion de l'immunoglobuline monoclonale. Il nous semble qu'existe une variation continue du rapport des proportions des deux populations lymphoïde et plasmocytaire de la macroglobulinémie aboutissant à l'aspect en quelque sorte caricatural où n'existe plus que la prolifération plasmocytaire. L'affection prend alors l'aspect clinique d'un myélome multiple et c'est pourquoi nous avons utilisé le terme de "maladie de Kahler avec macroglobulinémie".

Cette hypothèse n'explique pas les cas où existe une fluorescence lymphocytaire importante et exclusive.



Le petit volume du cytoplasme du lymphocyte peut faire que la quantité d'immunoglobuline contenue ne fixe pas une quantité suffisante d'antisérum fluorescent pour qu'une fluorescence soit observée. De même des différences de quantité d'immunoglobuline sécrétée par unité de temps, de rapidité d'excrétion ou de durée de phase de repos peuvent séparer plasmocytes et lymphocytes, ces derniers contenant alors l'immunoglobuline moins souvent et/ou en quantité moindre.

En fonction de ceci, il paraît logique d'admettre que, de même qu'existent des myélomes à immunoglobuline monoclonale G, A, D et E, il existe des myélomes à IgM, ce que confirme l'identité d'aspect clinique, radiologique et cytologique de ce myélome avec les myélomes habituels. Le traitement en sera donc celui du myélome.

La macroglobulinémie peut donner à ce myélome deux traits particuliers : un syndrome d'hyperviscosité et des manifestations hémorragiques importantes.

Les éléments du "syndrome clinique d'hyperviscosité" ont été réunis par FAHEY (1935) :

- des signes subjectifs : asthémie, anorexie ;
- la rétinopathie : dilatations veineuses, courant granuleux, hémorragies rétiniennes ;
- des signes neuro-sensoriels ;
- un syndrome hémorragique en l'absence de thrombopénie ;
- une insuffisance cardiaque.

Dans deux cas seulement un syndrome d'hyperviscosité est probable parmi les douze observations de maladie de Kahler avec macroglobulinémie que nous



avons rapportées. La viscosité de ces sérums n'a pas été étudiée.

Notons que ce syndrome d'hyperviscosité n'est pas l'apanage des macroglobulinémies. Il a été décrit au cours des myélomes IgG et attribué à la présence d'agrégats d'IgG par SMITH, KOCHWA et WASSERMAN (1965) à de hautes concentrations d'IgG par KOPP et coll. (1967).

Des manifestations hémorragiques se voient dans six des douze observations de myélome à macroglobulinémie et en sont quatre fois un signe révélateur. Des signes hémorragiques sont plus souvent révélateur d'une macroglobulinémie de Waldenström (MAC CALLISTER, 1967 les note initialement dans 77 des 196 cas de la littérature et 23 des 31 cas qu'il rapporte) que d'un myélome (13 % selon DRIVSHOLM). De même les manifestations hémorragiques sont plus fréquentes dans l'évolution de la macroglobulinémie que dans celle du myélome.

Dans une de nos observations (celle de H.A.) on note d'importants troubles hémorragiques - épistaxis récidivante, hématurie - en l'absence de thrombopénie. L'hémostase de ce malade et particulièrement les fonctions plaquettaires ont été étudiées et nous discuterons la pathogénie de ces manifestations.



## HEMOSTASE

Nous rappellerons d'abord brièvement ce que l'on sait des désordres de l'hémostase dans le myélome et la macroglobulinémie, puis nous exposerons les résultats obtenus lors de l'étude de notre malade H.A.

### I - Perturbations de l'hémostase dans le myélome multiple et la macroglobulinémie de Waldenström.

#### A) Manifestations cliniques

Les manifestations hémorragiques du myélome et de la macroglobulinémie sont le plus souvent discrètes : purpura, épistaxis, gengivorragies ou ecchymoses, rarement il s'agit d'hémorragies digestives, hématurie ou hémorragie post-opératoire.

Il est à noter qu'il n'existe pas de corrélation stricte entre l'importance des désordres biologiques et l'existence ou l'intensité de leur traduction clinique.

Les troubles hémorragiques sont notés avec une fréquence variable selon les auteurs mais semblent bien plus fréquents dans la macroglobulinémie que dans le myélome.

Dans le myélome ils se voient, selon J. BERNARD et coll. (1952) dans 37 % des cas ; selon MALLARME et FAUVERT (1959) dans 12 % des cas, pour NILEHN et NILSSON (1966) dans un tiers des cas sur 63 myélomes.



PERKINS et MAC KENZIE (1970) les notent 4 fois sur 23 myélomes (15%).

Dans la macroglobulinémie de la moitié à deux tiers des cas selon PACHTER et JOHNSON (1959b) et IZARN (1963) comportent des signes hémorragiques ; SASCH (1966) en note 13 fois sur 42 cas, PERKINS et MAC KENZIE (1970) 5 fois sur 14 cas.

Les perturbations de l'hémostase portent sur l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse.

#### B) Perturbations de l'hémostase primaire

Le temps de saignement est souvent prolongé, supérieur à 30 minutes ; en l'absence de thrombopénie, l'explication de ce trouble n'est pas évidente.

Une fragilité capillaire est très souvent retrouvée, avec une résistance capillaire inférieure à 10 cm de mercure, en dehors de toute thrombopénie. Déjà en 1952 J. BERNARD et coll. évoquaient une action capillorotoxique de la globuline monoclonale infiltrant la paroi capillaire.

La thrombopénie peut être importante (JAMES et MONTG 1953), elle est fréquente mais le plus souvent modérée et considérée comme secondaire à l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules anormales. Une **dilution** par expansion du volume plasmatique, conséquence de la macroglobulinémie, contribue à cette thrombopénie, de même qu'à l'anémie. Le nombre des plaquettes semble être rarement à l'origine du syndrome hémorragique, ainsi au cours des plasmaphérèses le nombre des plaquettes diminue alors que le syndrome hémorragique se répare.

En l'absence de thrombopénie, le comportement des plaquettes peut être anormal.



L'adhésivité plaquettaire in vivo selon la méthode de PORCHGREVINK est diminuée (VIGLIANO et HOROWITZ 1965, 1967) ; par contre, selon les mêmes auteurs l'adhésion des plaquettes au verre serait normale.

L'agrégation plaquettaire. D'après VIGLIANO et HOROWITZ (1965, 1967) l'agrégation à l'A.D.P. est différente selon les systèmes utilisés : lorsqu'on associe au Plasma Pauvre en Plaquettes du malade du Plasma Riche en Plaquettes normal, l'agrégation plaquettaire est normale aux différentes concentrations d'A.D.P. et aux différentes concentrations de thrombine, ce qui montre que le trouble est d'origine plasmatique.

Des troubles de l'agrégation plaquettaire apparaissent en présence de tissu conjonctif d'aorte lorsque celui-ci a été incubé avec la protéine : il y a une très nette diminution de l'activité agrégante du tissu conjonctif vis-à-vis d'un Plasma Riche en Plaquettes normal. Après lavage du tissu conjonctif d'aorte l'agrégation en présence d'un Plasma Riche en Plaquettes normal redevient normale.

ROZENBERG et FIRKIN (1966) notent dans trois macroglobulinémies la diminution de l'agrégation à l'A.D.P. et à la thrombine. L'incubation de plaquettes normales dans du Plasma Pauvre en Plaquettes de macroglobulinémies montre également une diminution de l'agrégation plaquettaire ; les plaquettes de macroglobulinémie dans du Plasma Pauvre normal agrègent normalement.

Cette action de la macroglobuline sur l'agrégation plaquettaire est à rapprocher de celle du DEXTRAN de haut poids moléculaire : CRONBERG et coll. (1966) a montré que l'administration de quantités suffisantes de DEXTRAN de haut poids moléculaire (75000) provoque un allongement du temps de saignement et une diminution de l'agrégation des plaquettes à l'A.D.P.



### Anomalies du facteur 3 plaquettaire.

On rapporte aux perturbations du facteur 3 plaquettaire le trouble de consommation de prothrombine fréquent au cours des dysglobulinémies.

PACHTER et coll. (1959a) rapportent un trouble de libération du facteur 3 plaquettaire à propos de macroglobulines. Le système d'étude du facteur 3 plaquettaire comporte :

- Prothrombine purifiée 3000 u/ml
- Calcium en imidazol
- Benedryl
- Thrombine 50 u/ml.

Dans ce système, lorsque les plaquettes libèrent leur facteur 3 normalement, toute la prothrombine est transformée en thrombine, soit 800 u/ml de thrombine

PACHTER teste dans ce système :

- les plaquettes seules
- les plaquettes + la macroglobuline isolée
- les plaquettes + la macroglobuline dépolymérisée et **réagregée**
- les plaquettes + le monomère.

En présence de monomère les plaquettes libèrent normalement leur facteur 3 et l'on obtient 800 u/ml de thrombine ; en présence de macroglobuline dépolymérisée il y a une anomalie de la transformation de la prothrombine en thrombine et l'on obtient 450 u/ml de thrombine ; en présence de la macroglobuline native on obtient que 200 u/ml de thrombine. Les plaquettes en présence de macroglobuline incubée en sérum antimacroglobuline libèrent normalement leur facteur 3 et, comme pour le témoin, on retrouve 800 u/ml de thrombine.



Pour PACHTER le trouble de libération du facteur 3 est lié à la taille de la molécule. Ceci se rapproche des études de libération du facteur 3 plaquettaire en présence de particules de DEXTRAN. Seules les grosses particules diminuent la libération du facteur 3.

IZARN (1966) étudie 5 myélomes et 4 macroglobulinémies. Il conclut que dans les 5 myélomes il s'agit d'un déficit intrinsèque en facteur 3 plaquettaire puisque l'incubation en eau distillée ne corrige pas la thromboplastinof ormation alors que dans 3 macroglobulinémies (la 4<sup>e</sup> avait un facteur 3 normal) il s'agit d'un trouble de libération puisque l'incubation en eau distillée corrige le trouble.

#### La rétraction du caillot

est diminuée ou nulle en l'absence de thrombopénie, ce plus fréquemment dans le myélome que la macroglobulinémie selon VIALA et coll. (1963). Les plaquettes mises dans un Plasma Pauvre en Plaquettes normal provoquent une rétraction normale du caillot. Les plaquettes normales mises dans le plasma d'une dysglobulinémie ne rétractent pas normalement. Il semble donc s'agir de l'interaction de la protéine sur la plaquette et la rétraction redevient normale lorsqu'on dilue le plasma pathologique au 1/5<sup>e</sup>.

#### C - Les troubles de la coagulation plasmatique

portent sur le complexe prothrombique avec allongement du temps de **Quick**, sur le facteur antihémophilique A et sur la transformation du fibrinogène en fibrine.

1) Un allongement du temps de Quick est fréquemment constaté, dans un tiers des myélomes et une proportion moindre des macroglobulinémies.



Les allongements du temps de Quick avec cofacteurs normaux  
sont conséquence d'une anomalie de polymérisation du fibrinogène lorsqu' existe un allongement du temps de thrombine.

Les allongements du temps de Quick avec cofacteurs anormaux  
consistent le plus souvent en une diminution du complexe VII + X (procon-  
vertine et facteur STUART) associé quelquefois à une anomalie de la pro-  
thrombine vraie (II) ou de l'accélérine (V).

Il a été proposé pour expliquer ces déficits en cofacteurs un dé-  
faut de production hépatique de démonstration difficile ou bien l'adsorb-  
tion des facteurs de la coagulation par la globuline monoclonale.

Selon HENSTELL (1958, 1959) les facteurs de coagulation sont adsor-  
bés par la globuline monoclonale. Dans certaines circonstances la globuline  
libér<sup>ait</sup> les facteurs adsorbés, responsable ainsi des complications thrombo-  
tiques. Cette théorie fort séduisante n'a pas été confirmée par la suite.

MENACHE (1960, 1962) a montré que la macroglobuline purifiée rac-  
courcissait le temps de coagulation d'un plasma vieilli, d'un plasma filtré,  
mais ceci n'était pas lié à la présence des facteurs de la coagulation adsorbés  
sur la macroglobuline, cette action ayant persisté après chauffage qui aurait  
éliminé les facteurs adsorbés. Pour MENACHE la macroglobuline aurait un effet  
accélérateur sur la coagulation, retrouvé également sur un déficit en facteur  
HAGEMAN et un plasma d'hémophile.

PERRY (1963) a repris le problème, soumettant une globuline myélo-  
mateuse à une électrophorèse continue et testant chaque fraction pour ses  
activités coagulantes : il n'a retrouvé aucune activité coagulante spécifique  
de la protéine et dans l'électrophorèse du plasma les facteurs de coagulation  
étaient à leur place habituelle.



## 2) Les anomalies du facteur antihémophilique A (facteur VIII)

ont également fait envisager son adsorption par la globuline monoclonale. Les anomalies de ce facteur décrites au cours des dysglobulinémies sont, soit en plus, soit en moins.

NILEHN et NILSSON (1966) étudiant 63 myélomes ont trouvé des taux de facteur VIII allant de 24 à 500 % (taux normal 60 à 160 %)

GLUECK (1965) a étudié le déficit en facteur VIII d'un gamma-A-myélome le désignant comme un anticoagulant circulant anti VIII. Cet "anti-coagulant" a les propriétés suivantes : son activité anti VIII se trouve dans la  $\gamma$  1 protéine et son incubation avec un plasma normal ne consomme pas le facteur VIII de ce plasma ; le sérum incubé avec le plasma normal ne consomme pas non plus le facteur VIII du plasma. Ceci le différencie de l'anti-coagulant anti VIII acquis de l'hémophile qui lui se situe dans la fraction  $\gamma$  2 et consomme le facteur VIII d'un plasma normal ; cet anticoagulant disparaît après traitement par la pénicilline. L'auteur semble considérer qu'il s'agit d'une liaison de la globuline monoclonale avec le facteur VIII inhibant l'activité coagulante de celui-ci.

WEISS et KOCHWA (1968) étudient les facteurs antihémophiliques des myélomes et macroglobulinémies selon la classe de la protéine et le traitement :

### - Myélomes non traités

- IgG : 6 sur 11 ont un facteur antihémophilique à plus de 280 %,  
3 à plus de 400 % ;
- IgA : 5 sur 8 ont un taux normal ;
- à BENCE JONES : 1 cas dont le taux est normal.



- Myélomes traités

- IgG : 3 sur 3 ont des taux élevés : 400, 300 et 300 %
- IgA : 2 sur 1 ont des taux élevés : 320 et 300 %
- à BENCE JONES : 2 cas dont les taux sont élevés.

- Macroglobulinémies (7) : 5 ont des taux normaux ; les deux autres étaient à 240 et 270 %.

Sous traitement la diminution du taux de protéine myélomateuse est accompagnée d'une diminution du taux de globuline antihémophilique immédiate ou retardée dans tous les cas de myélome IgG, mais dans 2 cas seulement de myélome IgA ; dans un cas le taux restait stable et dans un autre son taux augmentait malgré la diminution de la protéine myélomateuse.

Ces auteurs observent donc une élévation du taux de globuline antihémophilique dans les myélomes en accord avec les résultats de NILEHN (1962), PITNEY et ELLIOT (1960), PROPP et DYLONG (1965).

Par contre dans les macroglobulinémies ils ont observé un taux normal de globuline antihémophilique contrairement à ce qui avait été décrit par NILEHN (1962).

Enfin, ces auteurs opposent les globulines monoclonales IgG aux globulines IgA et IgM, notant, comme nous l'avons vu, une augmentation du facteur antihémophilique dans les myélomes IgG et pas ou peu dans les myélomes IgA et les macroglobulinémies en contraste avec PROPP et DYLONG (1965) et NILEHN et NILSSON (1966).

PERKINS, MAC KENZIE et FUDENBERG (1970) ont étudié 62 protéines anormales (dont 36 myélomes multiples et 16 macroglobulinémies). Ces auteurs ont trouvé :



- un facteur VIII au-dessous de 50 % :
  - . dans aucun myélome IgG
  - . 14 % des myélomes IgA
  - . 15 % des **macroglobulinémies**
- un facteur VIII au-dessus de 200 % dans :
  - . 52 % des IgG
  - . 72 % des IgA
  - . 11 % des **macroglobulinémies**

3) Les désordres de la transformation de fibrinogène en fibrine sont bien connus dans les myélomes ; leur fréquence est appréciée de manière variable, pour NILEHN et NILSSON (1966) de 1/3 des myélomes.

Ces troubles sont caractérisés par l'allongement du temps de thrombine. Il peut s'agir soit d'une véritable antithrombine de type héparinique neutralisée par la protamine (FAVRE-GILLY et coll. 1963), soit et c'est la majorité des cas, d'un trouble de polymérisation du fibrinogène et on ne peut alors mettre en évidence d'activité héparinique vraie.

KRICK et MENACHE (1966) dissocient les deux actions de cette antithrombine. En la testant sur un milieu synthétique le TAME (Tosyl arginine méthyl ester) ces auteurs notent que cette antithrombine n'inhibe pas l'activité estérasique de la thrombine, par contre elle agit en empêchant la polymérisation du monomère de fibrine, la polymérisation étant étudiée par opacimétrie du caillot.

De tels troubles sont également décrits par CRADDOCK (1953), FRICK (1955), NILEHN et NILSSON (1966) et COHEN et coll. (1970) qui confirment ces résultats par l'étude au microscope électronique des fibres de fibrine obtenues.



Les troubles de la fibrinoformation, fréquents dans le myélome ne sont pas retrouvés dans la macroglobulinémie.

#### D) Anomalies de la fibrinolyse

Une augmentation de l'activité fibrinolytique a été signalée par SIRRIDGE et coll. (1958) et NILEHN et NILSSON (1966) qui, parmi 63 myélomes ont mis 30 fois en évidence une fibrinolyse avec produits de dégradation dans 4 cas sur 8 étudiés.

PERKINS, MAC KENZIE et FUDENBERG (1970) étudiant 62 dysprotéinémies dont 36 myélomes et 18 macroglobulinémies quant à l'hémostase notent que : sont plus souvent perturbés dans le myélome (IgG ou IgA) que dans la macroglobulinémie :

- le nombre des plaquettes
- le temps de thrombine ;

sont par contre plus fréquents dans les paraprotéinémies IgA et IgM que dans celles de classe IgG les troubles

- de l'adhésivité des plaquettes
- des tests de coagulation :
  - . temps de thrombine
  - . génération de thrombine
  - . facteurs VII et VIII.

Par ailleurs selon ces auteurs, les hémorragies sont plus fréquentes dans le myélome IgA (33 %) et dans les macroglobulinémies (36 %) que dans le myélome IgG (13 %). Dans leur étude les perturbations biologiques le plus souvent associées à un syndrome hémorragique sont l'allongement du temps de saignement et l'adhésivité plaquettaire, perturbations trouvées avec plus



de fréquence dans le myélome IgM (T.S. supérieur à 10 mn : 50 % ; adhésivité inférieure à 26 % : 67 %) et la macroglobulinémie (T.S. supérieur à 10 mn : 42 % ; adhésivité inférieure à 26 % : 52 %) que dans le myélome IgG (T.S. supérieur à 10 mn : 36 % ; adhésivité inférieure à 26 % : 31 %). Le poids moléculaire élevé de l'IgM et la tendance de l'IgM à polymériser attirent l'attention sur le rôle possible de la taille des molécules, ce que vient étayer l'action du DEXTRAN de haut poids moléculaire sur le temps de saignement et l'activité plaquettaire (ROSS 1959, ADELSON 1959, 1961, CRONBERG 1966).

## II - Etude de H.A. (\*)

### A) Méthodes

- Le temps de saignement a été étudié par la méthode d'Ivy modifiée par BORCHGREVINK (1950)
- Les plaquettes ont été numérotées en microscopie en contraste de phase sur Unopette.
- L'agrégation des plaquettes a été étudiée par photométrie : mesure de densité optique selon la technique de BORN (1962), à la température de 24° avec agitation continue en présence d'inducteurs : A D P, adrénaline, collagène (collagène purifié de peau de veau).

---

(\*) Cette étude a été menée au laboratoire d'hémostase de Monsieur le Professeur Agrégé CAEN par Madame le Docteur Y. SULTAN que nous remercions d'avoir bien voulu nous conseiller dans la rédaction de ce chapitre.



- L'agrégation a également été étudiée sur plaquettes isolées après trois lavages en eau physiologique - E.D.T.A., selon la technique de CRONBERG (1970), en présence de :

- Magnésium et fibrinogène,
- Magnésium, fibrinogène et A.D.P.,
- Magnésium, fibrinogène et adrénaline.

- L'activité agrégante du sérum après action de la thrombine sur le plasma Riche en Plaquettes a été étudiée selon la technique de CAEN et MICHEL (1964) aux 5 °, 10° et 40° minutes après addition de la thrombine.

- Mesure de la libération de l'A.D.P. par les plaquettes isolées spontanément à 4 et 37 degrés
- après eau distillée (NaCl 0,09 %) à 37°
- après Kaolin (5g/l et 1g/l) à 37°

- La disponibilité du facteur 3 plaquettaire a été étudiée après incubation en célite et mesure du temps de coagulation après recalcification à 50.000 plaquettes/mm<sup>3</sup> selon la technique de RABINER et HRODECK (1968).

## B) Résultats

- Temps de saignement supérieur à 30 minutes.
- Résistance capillaire : 20 cm de mercure.
- Thrombocytes : 198.000/mm<sup>3</sup>
- Rétraction du caillot +++
- Coagulation globale : 6 minutes
- Prothrombine résiduelle du sérum : supérieure à 1 mn.



- Temps de QUICK : malade 12"8, témoin 13"2 soit plus de 100%
- temps de prothrombine : malade 16", témoin 17"4
- Fibrinogène 6,20 g/l

. Il existait en l'absence de thrombopénie profonde une anomalie importante de l'hémostase primaire. La coagulation plasmatique était normale. Il n'existait pas de fibrinolyse. Ce mena à étudier les fonctions plaquettaires.

. L'agrégation plaquettaire à 24° a été trouvée diminuée dans tous les systèmes :

|        | Collagène 1/10 | A.D.P. 2 $\mu$ g | Adrénaline 2 $\mu$ g |
|--------|----------------|------------------|----------------------|
| Malade | 50 %           | 40 %             | 25 %                 |
| Témoin | 70 %           | 65 %             | 50 %                 |

(en % de densité optique)

. L'activité agrégante libérée par les plaquettes après action de la thrombine a été trouvée très diminuée aux 5° et 10° minutes.

|        | 5° minute | 10° minute | 40° minute |
|--------|-----------|------------|------------|
| Malade | 30 %      | 30 %       | 15 %       |
| Témoin | 60 %      | 50 %       | 20 %       |

(en % de densité optique)



. L'étude de l'agrégation des plaquettes isolées a montré que celle-ci était réduite et de plus, qu'après plusieurs lavages cette anomalie persistait.

|                 | Mg <sup>++</sup> + Fibrinogène | Mg <sup>++</sup> + Fibrinogène<br>+ A.D.P. (2,5 $\gamma$ /ml) | Mg <sup>++</sup> + Fibrinogène<br>+ adrénaline<br>(1,25 $\gamma$ /ml) |
|-----------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Témoin          | 29                             | 44                                                            | 41                                                                    |
| Malade          | 2                              | 20                                                            | 17                                                                    |
| après 2 lavages | 10                             | 9                                                             | 4                                                                     |
| après 5 lavages | 4                              | 9                                                             | 3                                                                     |

(en % de densité optique à la 3° mn)

. La libération de l'A.D.P. sur plaquettes isolées a été trouvée modérément diminuée spontanément et après action du kaolin, mais avec une quantité d'A.D.P. intra plaquettaire semblant normale d'après la libération après action de l'eau distillée

|        | spontanée<br>4° | spontanée<br>37° | Kaolin 37°<br>(1g/l) | Kaolin 37°<br>(5g/l) | eau distillée 37°<br>(NaCl 0,99 %) |
|--------|-----------------|------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|
| Malade | 1,0             | 0,8              | 15                   | 7                    | 33                                 |
| Témoin | 1,0             | 2,5              | 20                   | 10                   | 30                                 |

Libération d'A.D.P. (en  $\mu$ g/ml) par  $10^9$  plaquettes après incubation (20mn)



a été mis en évidence en immunofluorescence par CURTAIN (1959) et PACHTER (1959). Les plaquettes de H. A., après lavages, ont été étudiées en immunofluorescence par le Docteur HUREZ avec des antisérums fluorescents anti- $\mu$  et anti-K, en comparaison avec les plaquettes d'un témoin normal ; une fluorescence discrète a ainsi été observée sur les plaquettes du malade, non sur celles du témoin, avec les sérums anti- $\mu$  et anti-K (correspondant au type des chaînes légères de la macroglobuline circulante). Persiste donc, après lavages, un revêtement de macroglobuline sur les plaquettes concomitant de la persistance des troubles de l'agrégation, sinon leur cause. Cette hypothèse d'une macroglobuline fortement liée à la paroi plaquettaire rend difficile à expliquer l'amélioration du syndrome hémorragique et du temps de saignement par les plasmaphères (SCHWAB et FAHEY 1960 ; SALOMON et FAHEY 1963b, GODAL et BORCHGREVINK 1965), amélioration d'ailleurs constatée chez notre malade.

La seconde hypothèse est qu'il s'agit non pas d'un trouble de l'environnement, d'une thrombopathie fonctionnelle, mais d'une véritable thrombopathie constitutionnelle, d'origine médullaire. L'étude des plaquettes isolées mènerait à cette conclusion que n'était pas la fluorescence plaquettaire, d'ailleurs discrète, observée avec les sérums anti- $\mu$  et anti-K. Il conviendrait alors de rapprocher cette thrombopathie de celles observées au cours des syndromes myéloprolifératifs. (CAEN, SULTAN et DELOBEL 1969a) : Leucémies myéloïdes chroniques (CAEN, et coll. 1965), polyglobulies (COCCONI 1968), thrombocythémies essentielles (CRONBERG et coll. 1965, COUDEMAND et coll. 1966) et au cours d'anémies réfractaires (CAEN, SULTAN et DREYFUS 1969 b).



La démonstration de la persistance, après cinq lavages, de la macroglobuline à la surface des plaquettes réfute cette dernière hypothèse. Il est donc probable que les anomalies des fonctions plaquettaires soient conséquence du revêtement des plaquettes par la macroglobuline.



## CONCLUSION

Le but de ce travail est de préciser, à propos de trois cas personnels, la symptomatologie des observations associant une prolifération médullaire plasmocytaire et une macroglobulinémie.

Le tableau clinique, radiologique et cytologique est celui d'une maladie de KAHLER.

Les signes révélateurs sont des douleurs osseuses ou des signes hémorragiques.

Les lésions osseuses sont presque constantes : soit un aspect lacunaire, soit une déminéralisation diffuse.

On note une anémie et parfois une thrombopénie modérée, la leucocytose est normale ou augmentée avec une fois sur quatre passage d'éléments granuleux jeunes dans le sang.

La prolifération plasmocytaire, d'importance variable, est faite de plasmocytes matures et/ou anormalement jeunes.

Une hyperprotidémie, dépassant quatre vingt grammes par litre dans sept



cas sur neuf, est due à la présence d'une immunoglobuline monoclonale en pic à l'électrophorèse. Une réaction de Sia positive peut attirer l'attention. L'immunoglobuline IgM est une surprise à l'immuno-électrophorèse ; les immunoglobulines normales sont diminuées.

Deux points sont particuliers : une plasmocytose sanguine dans un tiers des cas et la fréquence des manifestations hémorragiques sans thrombopénie importante, cutanées ou muqueuses le plus souvent, mais aussi hémorragie méningée et hématurie.

L'évolution est rapide, ne dépassant pas dix sept mois dans nos trois observations, compliquée par des manifestations hémorragiques, une insuffisance médullaire ou la survenue d'une infection.

Dans un cas la moelle osseuse a été étudiée en immunofluorescence, montrant une fluorescence de la quasi totalité des plasmocytes avec des sérums anti- $\mu$  et anti-Kappa. Cet aspect est comparable à ce que l'on observe dans les myélomes habituels où on constate par immunofluorescence que tous les plasmocytes contiennent l'immunoglobuline monoclonale G ou A (ou la protéine de BENCE-JONES), alors que dans les macroglobulinémies de Waldenström seul un pourcentage modéré de cellules lymphoïdes est positif en immunofluorescence avec un sérum anti IgM. Il faut cependant remarquer que dans les macroglobulinémies de Waldenström habituelles, avec prolifération lymphoïde polymorphe (petits lymphocytes, cellules lympho-plasmocytaires, plasmocytes), ce sont le plus souvent les plasmocytes qui sont positifs en immunofluorescence.



Le titre de "Maladie de KÄHLER avec macroglobulinémie" a été choisi pour souligner que ces observations ont les caractères cliniques, radiologiques et cytologiques du myélome.

Chez un de nos malades l'étude des fonctions plaquettaires en Plasma Riche en Plaquettes et sur les plaquettes isolées, a mis en évidence un trouble de l'agrégation des plaquettes et une anomalie de libération d'A.D.P. Il est possible que ces troubles soient liés à la présence de l'immunoglobuline IgM à la surface des plaquettes, en effet, si ces troubles persistent après lavages des plaquettes isolées, l'immunofluorescence a montré que le revêtement des plaquettes par l'IgM persiste également.



Vu le Président de Thèse :  
Professeur J. BERNARD

Vu le Doyen de la Faculté  
Secteur Lariboisière - St Louis  
Professeur J.J. BERNIER

Vu et Permis d'Imprimer :  
Le Recteur de l'Académie de Paris  
R. MALLET



## BIBLIOGRAPHIE

ADAMS (W.S.), ALLING (E.L.), LAWRENCE (J.S.) -

Multiple myeloma. Its clinical and laboratory diagnosis with emphasis on electrophoretic abnormalities.

Am. J. Med. 6 : 141, 1949.

ADELSON (E.), CROSBY (W.H.) et RHOEDES (W.H.) -

J. Lab. Clin. Med., 45 : 441, 1959.

ADELSON (E.), RHEINGOLD (J.J.) et CROSBY (W.H.) -

The platelet as a sponge : A review.

Blood 17 : 767, 1961.

ADNER (L.), WALLENISUS (G.), WERNEN (I.) -

Macroglobulinemia and myelomatosis.

Acta. Med. Scand. 168 : 431, 1960.

AGUAYO (A.), THOMPSON (D.W.), HUMPHREY (J.G.) -

Multiple myeloma with polyneuropathy and osteosclerotic lesions.

J. Neurol. Neurosurg. Psych. 27 : 562, 1964.

BACHMAN (R.) -

The diagnostic significance of the serum concentration of pathological components.

Acta. Med. Scand. 178: 801, 1965.



BASCH (A.) -

A propos de 42 observations de macroglobulinémie de WALDENSTROM  
Thèse Paris, 1966.

BAYRD (E.D.), HECK (F.J.) -

Multiple myeloma . review of 83 proved cases.  
J.A.M.A., 133 : 147, 1947.

BAYRD (E.D.) -

The bone marrow on sternal aspiration in multiple myeloma.  
Blood 3 : 987, 1948.

BERNAILLE (C.), VALLEE (G.), MICHEL(J.R.) -

Intérêt de la radiologie dans le diagnostic des myélomes.  
La France Med., 9 : 521, 1961.

BERMAN (L.), AXELROD (A.R.), HORAN (T.C.), JACOBSON (S.D.),  
SHARPE (A.), HEIDE (E.C.) -

The blood and bone marrow in patients with cirrhosis of the liver.  
Blood 4 : 511, 1949.

BERNARD (J.) -

Maladies du sang.  
Flammarion Ed. Paris.

BERNARD (J.), INCEMAN (S.), ZARA (M.), CHRISTOL (D.) -

La dysglobulinémie maligne hémorragipare.  
Rev. hem. : 7, 264 : 1952.

BERNARD (J.) -

Les cytopénies médicamenteuses. Etude anatomo-clinique des lésions  
des organes hématopoïétiques et du sang.  
Marseille Med. 100 : 433, 1963.

DESSIS (M.) et THIERY (J.P.) -

Etude au microscope électronique des hémosarcomes humains III.  
N.R.F. Hemat. 2 : 577, 1962.



BESSIS (M.), BRETON-GORIUS (J.) et BINET (J.L.) -

Etude comparée du plasmocytome et du syndrome de WALDENSTROM.  
Examen au microscope électronique.  
N.R.F. Hemato 3 : 159 : 1963.

BESSIS (M.) -

Traité de cytologie sanguine.  
Masson, Paris 1964.

BORCHGREVINK (CH. F.) -

Acta Med. Scand. 168 : 157, 1960.

BORN (G.V.R.) et CROSS (J.) -

J. Physiol. 168 : 178, 1962.

BRAUNSTEINER (H.), FELLINGER (K.) et PAKESCH (F.) -

Elektronenmikroskopische untersuchung der Plasmazellen im  
lymphoreticularen gewebe.  
Dtsch. Arch. Klin. med. 200 : 657, 1953.

BRAUNSTEINER (H.), OSWALD (E.), PAKESCH (F.) et REINER (E.E.) -

Lymphoreticulosen mit makroglobulinämie.  
Wien. Ztschr. inn. Med. 37 : 349, 1956.

BUREAU (Y.), SENELAR (R.), BARRIERE (H.), Mme BUREAU (B.), LITOUX (P.)  
et BRAY (B.) -

Macroglobulinémie au cours d'une maladie de Kahler.  
Presse Médicale 76 : 961, 1968.

BURTIN (P.) -

Etude en immunofluorescence des ganglions de macroglobulinémie  
de WALDENSTROM.  
Rev. Franç. Et. Clin. et Biol. 6 : 1044, 1961.

BURTIN (P.), BUFFE (D.) -

Immunofluorescent studies of human plasma cells in  $\gamma$  and  $\beta_2$  A  
Myelomas.  
Pr~~sc~~. Soc. Exp. Biol. Med. 114 : 171, 1963.



BURTIN (P.), BUFTE (D.) -

Etude en immunofluorescence des plasmocytes humains de  $\gamma$  et  $\beta_2$  A myélomes.  
Path. et Biol. 12 : 5, 1964.

BURTIN (P.), BUFTE (D.) -

L'origine cellulaire des immunoglobulines humaines in Progrès en Hématologie.  
Ed. med. Flammarion, Paris, 1967.

BURKMANN (I.), SANDKUHLER (S.), SCHREIER (K.) -

Über den Gehalt von makroglobulinen an essentiellen Aminosäuren.  
Arztliche Forschung 10 : 525, 1956.

CAEN (J.P.) et MICHEL (H.) -

Rev. Franç. Et. Clin. biol. 9 : 1001, 1964.

CAEN (J.P.), SYNAKOS (Z.), SULTAN (Y.), VAINER (H.) et BERNARD (J.) -

Les troubles du fonctionnement des plaquettes dans les leucémies myéloïdes chroniques.  
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 6 : 719, 1965.

CAEN (J.P.), SULTAN (Y.) et DELOBEL (J.) -

Les thrombopathies acquises.  
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 9 : 553, 1969a.

CAEN (J.), SULTAN (Y.), DREYFUS (B.) -

Etude des fonctions plaquettaires dans sept cas d'anémie réfractaire.  
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 9 : 123, 1969 b.

CARBONE (P.P.), KELLERHOUSE (L.E.) et coll. -

Plasmocytic myeloma : a study of relationship of survival to various clinical manifestations and anormalous protein type in 112 patient.  
Amer. J. Med. 42 : 937, 1967.



CLARK (H.), MUIHEAD (E.E.) -

Plasmocytosis of bone marrow.  
Arch. int. Med. 94 : 425, 1954.

CLEVE (H.), SCHWICK (G.) -

Immuno-elektrophoretische serumanalyse bei makroglobulinämie  
Waldenström.  
Z. Naturforschung 12 b : 375, 1957.

COCCONI (G.) -

La diathèse hémorragique dans les hypercythémies érythrocy-  
taires et plaquettaires.  
Coagulation 1 : 249, 1968.

COHEN (I.), AMIR (J.), BEN-SHAUL (Y.), PICK (A.), DEVRIES (A.) -

Plasma cell myeloma associated with an unusual myeloma protein  
causing impairment of fibrin aggregation and platelet function in  
a patient with multiple malignancy.  
Am. J. Med. 48 : 766, 1970.

CRADDOCK (C.G.), ADAMS (W.S.) and FIGUEROA (W.G.) -

Interference with fibrin formation in multiple myeloma by an  
unusual protein found in blood and urine.  
J. Lab. Clin. Med. 42 : 347, 1953.

CREYSEL (R.), CHARVILLAT (L.), MOREL (P.), MATRAY (F.), de MENDE (S.)  
CROIZAT (P.) -

Contribution à l'étude biochimique du myélome multiple et des dys-  
protéïnémies malignes (à propos de 50 cas).  
Revue lyonnaise de Médecine, 5 : 129, 1956.

CRONBERG (S.), NILSSON (I.M.), GYDELL (K.) -

Haemorrhagic thrombocytaemia due to defect of platelet adhesiveness.  
Scand. J. Haemat. 2 : 208, 1965.



CRONBERG (S.), ROBERTSON (B.), NILSSON (I.M.) et NILEHN (J.E.) -

Suppressive effect of DEXTRAN on platelet adhesiveness.  
Thromb. et Diath. haemorrhagica 16 : 384, 1966.

CRONBERG (S.) -

Aggregation of washed platelets suspension 1970 à paraître.

CURTAIN (C.C.) and O'DEA (J.F.) -

Australasian Ann. Med. 81 : 143, 1959.  
Analysé in : The year book of medicine 1960, 1961, p. 311.

CURTAIN (C.C.) -

Immunocytochemical localization of two abnormal serum globulins  
in the bone marrow smear.  
Austr. Ann. Med. 13 : 136, 1964.

DAMMACO (F.), WALDENSTROM (J.) -

Serum and urine light Chains levels in benign monoclonal  
gammopathies, multiple myeloma and WALDENSTROM's macro-  
globulinaemia.  
Clin. Exp. Immunol. 3 : 911, 1968.

DANON (F.), CLAUVEL (J.P.), SELIGMANN (M.) -

Les "paraprotéines" de type IgG et IgA en dehors de la maladie  
de Kahler.  
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 12 : 681, 1967.

DIALER (K.) -

Zur charakterisierung von pathologischen serum proteinen mit  
der ultrazentrifuge.  
Z. Elektrochemie 55 : 525, 1951.

DRIVSHOLM (A.) -

Myelomatosis. Clinical and biochemical study of 105 cases.  
Acta Med. Scand. 175 : 509, 1964.



DUTCHER (T.F.), FAHEY (J.L.) -

The histopathology of the macroglobulinaemia of WALDENSTROM.  
J. Nat. Cancer Inst. 22 : 887, 1959.

DUTCHER (T.F.), FAHEY (J.L.) -

Immunocytochemical demonstration of intranuclear localization of 18S gamma macroglobulinaemia of WALDENSTROM by immunofluorescence.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 103 : 452, 1960.

FADEM (R.S.), MAC BIRNIE (J.E.) -

Plasmocytosis in diseases other than the primary plasmocytic diseases.

Blood 5 : 191, 1950.

FAHEY (J.L.), BARTH (W.F.), SOLOMON (A.) -

Serum hyperviscosity syndrome.

J.A.M.A. 192 : 464, 1965.

FAHEY (J.L.), CARBONE (P.P.), ROWE (D.S.) and BACHMANN (R.) -

Plasma cell myeloma with D. myeloma protein. (IgD myeloma).

Am. J. Med. : 45, 373, 1968.

FAVRE-GILLY (J.), CREYSSEL (R.), THOUVEREL (J.P.), REVOL (L.),  
CROIZAT (P.) -

Antithrombine du type de l'héparine dans un gammamyélome.

Considérations sur les anticoagulants spontanés dans la maladie de KAHLER.

Hémostase, 3: 325, 1963.

FESSEL (W.J.) -

Clinical analysis of 142 cases with high molecular weight serum proteins.

Acta. Med. Scand. Supp. 391, 1962.



FISHKIN (Ben J.), GLASSY (F.J.), HATTERSLEY (P.G.) et coll. -

Ig D multiple myeloma : a report of five cases.  
Am. J. Clin. Path. 53 : 209, 1970.

FLANDRIN (G.), RIPAULT (J.) -

Etude cytologique et histologique de l'infiltration lymphoïde  
de la maladie de Waldenström.  
Actualités hématologiques 1968, Masson ed. Paris.

FRICK (P.G.) -

Inhibition of conversion of fibrinogen to fibrin by abnormal  
proteins in multiple myeloma.  
Amer. J. Clin. Path. 25 : 1263, 1955.

FRUHLING (L.) et PORTE (A.) -

Contribution de la microscopie électronique à l'étude du sar-  
come plasmocytaire.  
Ann. Anat. Pathol. 3 : 538, 1958.

FRUHLING (L.), PORTE (A.) et ROGER (S.) -

La maladie de Waldenström. Etude d'un cas en microscopie  
optique et électronique.  
Ann. Anat. Path. 5 : 508, 1960.

FURTH (R. van.), SCHUITT (H.R.E.), HIJMANS (W.) -

The formation of paraproteins in multiple myeloma and Waldenström  
macroglobulinaemia.  
Brit. J. Haemat. 12 : 202, 1966.  
Immunology 11 : 1, 1966.

GENNES (L. de), MARCHAL (G.) -

La plasmocytose et l'hyperglobulinémie dans les syndromes  
agranulocytaires, les plasmocytoses allergiques.  
Presse Médicale 62 : 965, 1954.



GLUECK (H.I.), HONG (R.) -

A circulatory anticoagulant in  $\gamma_1$  A multiple myeloma : Its modification by penicillin.

J. Clin. Invest. 44 : 1866, 1965.

GODAL (H.C.) et BORCHGREVINK (C.F.) -

The effect of plasmapheresis on the hemostatic function in patients with macroglobulinemia Waldenström and multiple myeloma.

Scand. J. Clin. lab. Invest. 17 : 133 (suppl. 84), 1965.

GOUDEMANT (M.), PARQUET-GERNEZ (A.) -

Les anomalies de l'hémostase dans les thrombocythémies.  
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 6 : 570, 1966.

GRADER (J.), MOYNIHAN (J.W.) -

Multiple myeloma and osteogenic sarcoma in a patient with Paget's disease.

J.A.M.A., 176 : 685, 1961.

GRISOLIA (F.T.), COHEN (P.P.) -

Amino acid analysis of serum proteins in multiple myeloma  
Cancer Research 13 : 851, 1953.

HALLÉN (J.) -

Discrete gammaglobulin (M components) in serum. Clinical study of 150 subjects without myelomatosis.

Acta Med. Scand. suppl. 462, 1966.

HANISCH (C.M.) -

Paget's disease complicated by multiple myeloma.

Bull. Hosp. Saint Dis. 11 : 43, 1950.

HEISER (S.), SCHWARTZMAN (J.J.) -

Variations in the roentgen appearance of the skeletal system in myeloma.

Radiology, 58 : 179, 1952.



HENSTELL (H.H.), KLIGERMAN (M.) -

A new theory of interference with the clotting mechanism :  
the complexing of euglobulin with factor V, factor VII and  
prothrombin.

Ann. Int. Med. 49 : 371, 1958.

HENSTELL (H.H.), KLIGERMAN (M.) -

Hyperglobulinaemia thrombo-Haemorrhagic diathesis.  
Nature, 183 : 978, 1959.

HEREMANS (J.F.), HEREMANS (M.Th.), LAURELL (A.H.F.), LAURELL  
(C.B.), HARTENSSON (L.), SJOQUIST (J.), WALDENSTROM (J.) -

Acta Med. Scand. Suppl. 367, 1961.

HOBBS (J.R.) -

Immunochemical classes of myelomatosis.

Brit. J. Haemat. 16 : 599, 1969a.

HOBBS (J.R.) et CORBETT (A.A.) -

Younger age of presentation and extraosseous tumour in IgD  
myelomatosis.

Brit. Med. J. 1 : 412, 1969.

HUREZ (D.), PREUD'HOMME (J.L.), SELIGMANN (M.) -

Synthèses des immunoglobulines : données récentes et intérêt  
en hématologie.

in Actualités Hématologiques 1969 ed. Masson Paris.

HUREZ (D.), PREUD'HOMME (J.L.), SELIGMANN (M.) -

Intracellular "monoclonal" immunoglobulin in non secretory  
human myeloma.

J. Immunology 104 : 263, 1970.

HUREZ (D.), PREUD'HOMME (J.L.) -

A paraître 1970.



IMHOF (J.W.), BALLIEUX (R.E.) -

Acta Med. Scand. 170 : 449, 1961.

INNES (J.), NEWALL (J.) -

Myelomatosis.

Lancet 1 : 239, 1961.

IZARN (P.) -

Les anomalies du temps de saignement au cours des dysglobulinémies.

Nouv. Rev. Franç. Hemat. 3 : 340, 1963.

IZARN (P.), PALEIRAC (G.), ROBINET (M.) -

La fonction thromboplastique plaquettaire au cours des dysglobulinémies.

Nouv. Rev. Franç. Hemat. 6 : 729, 1966.

JAHNKE (K.), SCHOLTAN (W.) -

Atypische makroglobulinämien. Verhandlungen des deutschen Gesellschaft für innere Medizin 61 : 312, 1955.

JAMES (T.N.), MONTO (R.W.) and REBUCK (J.W.) -

Thrombocytopenia and abnormal bleeding in multiple myeloma. Ann. Intern. Med. 39 : 1281, 1953.

JIM (R.T.S.) and STEINKAMP (R.C.) -

Macroglobulinaemia and its relationship to other paraproteins. J. Lab. Clin. Med. 47 : 540, 1956.

JOHANSSON (S.G.O.), BENNICH (H.) -

Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. Immunology 13 : 381, 1967.

KAPPELER (R.), KREBS (A.), RIVA (E.) -

Macroglobulinaemia Waldenström. Schweiz. Med. Wschr 87 : 1246, 1957.



KAPPELER (R.), KREBS (A.), RIVA (G.) -

Klinik der Makroglobulinämie Waldenström.  
1 vol. éd. Benno Schwabe Basel - Stuttgart, 1958.

KAPPELER (R.), KREBS (A.), RIVA (G.) -

Klinik der makroglobulinämie Waldenström.  
Helvetica Medica Acta 25 : 54, 1958.

KENNY (F.S.), MALONEY (W.C.) -

Multiple myeloma : diagnosis and management in a series of  
57 cases.  
Ann. Int. Med. 46 : 1079, 1957.

KLEIN (H.), BLOCK (M.) -

Bone marrow plasmocytosis. A review of sixty cases.  
Blood 8 : 1034, 1953.

KLIMA (R.), RETTENBACHER-DAUBNER (H.), RIEDER (H.) -

Myelomahnliche paraproteinämie bei osteomyelosclerose.  
Wien. Z. Inn. Med. 43 : 189, 1962.

KOPP (W.L.), BEIRNE (G.J.) et BURNS (R.O.) -

Hyperviscosity syndrome in multiple myeloma.  
Amer. J. Med. 43 : 141, 1967.

KRICK (J.A.), MENACHE (D.) -

Anomalie de la polymérisation de la fibrine dans un cas de  
gamma A myélome.  
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 6 : 744, 1966.

KUBOTA (C.), SCHWARTZ (S.), PUTNAM (F.W.) -

Multiple myeloma correlation of the clinical, the marrow and  
electrophoretic findings.  
Acta Haemat. 16 : 105, 1956 (Basel).



KYLE (R.A.) et Mc GUCKIN (W.F.) -

urethane gel reaction in diagnosis of multiple myeloma and  
macroglobulinemia.

Amer. Journ. Clin. Path. 43 : 157, 1965.

LAURELL (C.B.), LAURELL (H.), WALDENSTROM (J.) -

Glycoproteins in serum from patients with myeloma, macro-  
globulinemia and related conditions.

Amer. J. Med. 22 : 24, 1957.

LEVIN (W.C.), RITZMANN (S.E.), SEEUWEN (J.P.) and NANWINGA (L.) -

Some properties of  $\beta$  2 A myeloma proteins.

Clin. Chim. Acta, 10 : 12, 1964.

Mac CALLISTER (Ben D.), BAYRD (E.D.), HARRISON (E.G.), Mac  
GUCKIN (W.F.) -

Primary macroglobulinemia.

Amer. J. Med. 43 : 394, 1967.

MALLARME (J.) -

Adénogramme des sarcomes ganglionnaires.

Sang 26 : 553, 1955.

MALLARME (J.), FAUVERT (R.), HARTMANN (L.), ORCEL (L.), BOIVIN (P.) -

Etude cytologique et anatomique de la macroglobulinémie de  
Waldenström.

Presse méd. 65 : 839, 1957.

MALLARME (J.), HARTMANN (L.), BOIVIN (P.), ORCEL (L.), FAUVERT (R.) -

La macroglobulinémie de Waldenström.

Path. Biol. 5 : 1519, 1957.

MALLARME (J.), FAUVERT (R.), HARTMANN (L.), ORCEL (L.) -

Etude clinique et hématologique de la maladie de Kahler  
(myélome multiple).

Rev. Prat. 9 : 1747, 1959.



MALLARME (J.), AUZEPY (P.) -

Etude cytologique des dysprotéïnémies au microscope optique.  
Ann. Biol. Clin. 1 : 839, 1962,  
et in Les Dysprotéïnémies. L'expansion, Paris, 1963.

MANDEMA (E.) -

Die Makroglobulinämie Waldenström.  
Med. T. Geneesk 98 : 2109, 1954.

MARMONT (A.), CHIAPPINO (G.), DAMASIO (E.), D'AMORO (E.) -

Schweiz. med. Wschr. 93 : 1445, 1963.

MARMONT (A.), DAMASIO (E.) -

Immunocytologic studies in the monoclonal immunoproliferative diseases.  
in Gammopathies, Infections, Cancer and Immunity (proceedings of the international symposium on), éd. Chini Bonomo Sirtori, Milan 1968.

MARMONT (A.), DAMASIO (E.) -

Ricerche di immunofluorescenze nelle malattia immunoproliferative.  
La Ricerce in Clinica e in laboratorio n° 9, Déc. 1969.

MATHE (G.), SEMAN (G.) -

Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et hémosarcomes.  
Maloine éd. Paris 1953.

MENACHE (D.) -

Action des macroglobulines de la maladie de Waldenström sur la coagulation.  
Sang 31 : 529, 1960.

MENACHE (D.) -

Action des macroglobulines de la maladie de Waldenström sur la coagulation.  
Ann. Biol. Clin. 20 : 169, 1962.



MOSELEY (J.E.) -

Bone changes in hematologic disorders.  
Grune and Stratton ed. New York and London, 1963.

MOTULSKY (A.G.), ERIKSEN (N.), VOLWILER (W.), DONOHUE (D.) -

Significance of macroglobulins.  
in Proceedings of the 6th Congress of the European Soc. Hem.  
Copenhaguen, 1957.

NILEHN (J.E.) -

On symptomatic antihaemophilic globulin deficiency.  
Acta Med. Scand. 171 : 491, 1962.

NILEHN (J.E.), NILSSON (I.M.) -

Coagulation studies in different types of myeloma.  
Acta Med. Scand. Supp. 445 : 194 : 1966.

OGAWA (M.), KOCHWA (S.) et coll. -

IgE myeloma : clinical and laboratory aspects.  
Proc. Amer. Ass. Cancer res. 10 : 66, 1969.

OSSERMAN (E.F.), PUTNAM (F.W.) -

Multiple myeloma.  
Amer. J. Med. 23 : 283, 1957.

OSSERMAN (E.F.) -

Plasma cell myeloma II Clinical aspects.  
New Eng. J. Med. 261 : 952, 1959.

PACHTER (M.R.), JOHNSON (S.A.) et BASINSKI (D.H.) -

The effect of macroglobulins and their dissociation units on  
release of platelet factor 3.  
Thromb. Diath. Haemorrh. 3 : 501, 1959 a.



PACHTER (M.R.), JOHNSON (S.A.), NEEDLETT (T.R.) et TRUANT (J.P.) -

Bleeding, platelets and macroglobulinaemia.

Amer. J. Clin. Path. 31 : 467, 1959 b.

PARIS (L.), BOKKE (J.R.) -

Agranulocytosis with reactive bone marrow plasmocytosis.

Am. J. Clin. Path. 26 : 1044, 1956.

PERKINS (H.A.), Mac KENZIE (M.R.), FUDENBERG (H.H.) -

Hemostatic defects in dysproteinemias.

Blood 35 : 695, 1970.

PERRY (S.) -

Coagulation factors in patient with plasma protein disorders.

J. Lab. Clin. Med. 61 : 411, 1963.

PILLERS (E.M.K.), MARKS (J.), MITCHELL (J.S.) -

The bone marrow in malignant disease.

Brit. J. Cancer 10 : 458, 1956.

PITNEY (W.R.), ELLIOT (M.H.) -

Plasma antihæmophilic factor concentrations in the Australian aborigine and conditions associated with hyperglobulinaemia.

Nature 185 : 397, 1960.

PROPP (S.), DYLONG (V.M.) -

High antihæmophilic factor in multiple myeloma.

Nature 207 : 206, 1965.

RABINER (S.F.) et KRODECK (O.) -

Platelet factor 3 in normal subjects and patients with renal failure.

J. Clin. Invest. 47 : 901, 1968.

RAYNAUD (R.), BROCHIER (M.), GRIGNER (P.) et TRADEI (A.) -

Sur un cas de dysglobulinémie maligne hémorragique associant maladie de Kahler et macroglobulinémie.

Le Sang 30 : 622, 1959.



ROHR (K.) -

Das menschliche Knochenmark.  
2. Aufl. Geng. Thieme Stuttgart 1949.

ROHR (K.) -

Reaktive reticulosen des Knochenmark.  
Acta Haemat. 7 : 321, 1952.

ROHR (K.) -

Das menschliche Knochenmark ..  
Georg. Thieme Verlag. Stuttgart 1960.

ROSENKRANTZ (J.A.), GLUCKMAN (E.C.) -

Coexistence of Paget Disease of bone and multiple myeloma.  
case reports of two patients.  
Am. J. Roentgen 78 : 30, 1957.

ROSS (S.W.) and EBERT (R.V.) -

J. Clin. Invest. 38 : 155, 1959.

ROWE (D.S.) et FAHEY (J.L.) -

A new class of human immunoglobulins. I. A unique myeloma  
protein.  
J. Exp. Med. 121 : 171, 1965.

ROZENBERG (M.C.), FIRKIN (B.G.) -

The rate of platelet aggregation in Haemorrhagic disease and  
thrombosis.  
Scand. J. Haemat. 3 : 5, 1966.

SALMON (S.E.), FUDENBERG (H.H.) -

Abnormal nucleic acid metabolism of lymphocytes in plasma  
cell myeloma and macroglobulinemia.  
Blood 33 : 300, 1969.



SANDBERG (A.A.), WOERNBER (D.L.), CROSSWHITE (L.H.) -

The relation of bone marrow plasmocytosis to serum proteins in cancer patients.

Cancer 12 : 651, 1959.

SANDKUHLER (S.) -

Ein test zur unterscheidung von makroglobulinen.

Klinische Wochenschrift 33 : 536, 1955.

SCHAUB (F.) -

Zum Krankheitsbild und zur differentiell diagnose der makroglobulinämie Waldenström.

Schw. Med. Wschr. 82 : 890, 1952.

SCHEURLER (P.G.) -

Plasmozytom mit mehrfacher protein anomalie.

Dtsch. med. Wschr. 89: 42, 1954.

SCHNEIDER (M.), MAZABRAUD (M.) -

Les signes révélateurs du myélome et leur fréquence relative.

Rev. Rhum. 26 : 660, 1959.

SCHWAB (P.J.) and FAHEY (J.L.) -

Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis.

New. Eng. J. Med. 263 : 574, 1960.

SELIGMANN (M.), DANON (F.), MIHAESCO (C.) -

Familial studies in Waldenström's macroglobulinaemia.

Series haematologica 4, p 50 (Xè Congrès de la Société Internationale d'Hématologie. Stockholm 1964).

SELIGMANN (M.) -

Recherches récentes sur les globulines myélomateuses humaines.

Actualités hémato. 1ère série, 1967, p. 143.



SELIGMANN (M.) -

Les frontières de la macroglobulinémie de Waldenström.  
Actualités hématologiques 1966 a. Masson Ed. Paris.

SELIGMANN (M.) -

Anomalies des immunoglobulines.  
in Actualités hématologiques 2è série. Masson Ed. Paris 1968 b.

SELIGMANN (M.) -

Données récentes sur les immunoglobulines monoclonales.  
Nouv. Rev. Franç. Hémat. : 10 : 329, 1970.

SHARNOFF (J.G.), DELSKY (H.), MELTON (J.) -

Plasma cell leukemia or multiple myeloma with osteoclerosis.  
Am. J. Med. 17 : 582, 1954.

SIRRIDGE (M.S.), BOWMAN (K.S.) et GARBER (P.E.) -

Fibrinolysis and changes in fibrinogen in multiple myeloma.  
Arch. Intern. Med. 101 : 630, 1958.

SMITH (E.), KOCHWA (S.) et WASSERMAN (L.R.) -

Aggregation of IgG globulin in vitro : I the hyperviscosity  
syndrome in multiple myeloma.  
Amer. J. Med. 39 : 35, 1965.

SNAPPER (I.), TURNER (L.B.) and MOSCOVITZ (H.L.) -

Multiple myeloma.  
Grune ed. New York and London, 1953.

SNAPPER (I.), KAHN (A.I.) -

Multiple myeloma.  
Semin. in Hematology 1 : 87, 1964.

SOLOMON (A.), FAHEY (J.L.), MALMEREN (R.A.) -

Immunohistologic localization of  $\gamma$  1 macroglobulines,  $\beta$  2 A  
myeloma proteins,  $\delta$  6 S  $\gamma$  -myeloma proteins and B.J proteins.  
Blood 21 : 403, 1963 a.



SOLOMON (A.) and FAHEY (J.L.) -

Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia.  
Ann. Intern. Med. 58 : 789, 1963 b.

STOBBE (H.) -

Lymphoid-plasmozytäres myelom mit eiweischemischer  
besonderheiten ("atypische" makroglobulinämie)  
Zschr. inn. Med. 10 : 590, 1955 a.

STOBBE (H.) -

Zur symptomatik und zytologie des plasmozytoms.  
Zeitschrift für die gesamte innere medizin 10 : 1085, 1955 b.

SURMANN (T.) -

Münch. med. wschr. 97 : 1446, 1955.

TAKATSUKI (K.) -

Plasma cell myeloma and related diseases in Japan : clinical and  
immunochemical studies on M.components.  
Acta Haemat. Japon, 31 : 636, 1968.

VIALA (J.), THOUVEREZ (J.P.), BELLEVILLE (J.), REVOL (L.) et CROIZAT (P.)

Etude de la coagulation du sang au cours des dysglobulinémies,  
myélomes et maladie de Waldenström. A propos de 48 observa-  
tions.  
Hémostase 3 : 303, 1963.

VIGLIANO (E.M.), HOROWITZ (H.I.) -

Bleeding syndrome caused by interaction of IgA myeloma protein  
and connective tissue.  
Blood 26 : 380, 1965.

VIGLIANO (E.M.), HOROWITZ (H.I.) -

Bleeding syndrome in a patient with IgA myeloma : interaction of  
protein and connective tissue.  
Blood 29 : 823, 1967.



## WALDENSTROM (J.) -

Diseases associated with abnormal plasma proteins.  
Proc. Roy. Soc. Med. 53 : 739, 1960.

## WALDENSTROM (J.) -

Clinical diagnosis and biochemical findings in material of  
296 sera with M-type narrow  $\gamma$ -globulins.  
Acta Medica Scandinavica Suppl. 367 : 110, 1961.

## WALDENSTROM (J.), WINBLAD (S.), HALLEN (J.), LIUNGMAN (S.) -

The occurrence of benign, essential monoclonal (M-type), non  
macromolecular hyperglobulinemia and its differential diagnoses.  
Acta Med. Scand. 176 : 345, 1964.

## WALDENSTROM (J.) -

Macroglobulinemia in Advances in metabolic disorders.  
Vol. 2, p. 115. Ed. Levine and Luft New York 1965.

## WALLERSTEIN (R.S.) -

Multiple myeloma without demonstrable bone lesions.  
Amer. J. Med. 10 : 325, 1951.

## WANNER (J.) et SIEBENMANN (R.) -

Über eine subakut verlaufende osteolytische form der makro-  
globulinämie Waldenström mit plasmazellen leukämie.  
Schw Med. Wschr. 87 : 1243, 1957.

## WEISS (H.J.), KOCHWA (S.) -

Antihaemophilic globulinis in multiple myeloma and macroglobu-  
linaemia.  
Brit. J. Haemat. 14 : 205, 1968.

WELTON (J.), WALKER (S.R.), SHARP (G.C.), HERZENBERG (L.A.),  
WISTAR (R.) and CREGER (W.F.) -

Macroglobulinemia with bone destruction .  
Amer. J. Med. 44 : 289, 1968.



WILHELM (F.), LEVY (J.G.), ROGER (S.), METZGER (H.) -

Les modifications des éléments figurés du sang et de la moelle osseuse au cours de la cirrhose hépatique.

Ann. Med. 57 : 351, 1956.

WINTROBE (M.M.) -

Clinical Hematology.

Lea-Febiger V.ed.

WORMS (R.), DREYFUS (B.) -

Plasmocytose sanguine des accidents sériques.

Presse Médicale 61 : 21, 1953.

WUKETICH (S.), SIEGMUND (G.) -

Dtsch. Arch. Klin. Med. 205 : 213, 1958.

ZAWADZKI (Z.A.) et EDWARDS (G.A.) -

M-components in immunoproliferative disorders.

Am. J. Cl. Path. 48 : 418, 1967.

ZOLLINGER (H.U.) -

Die pathologische anatomie der makroglobulinämie Waldenström.

Helv. med. Acta 25 : 153, 1958.

ZUCKER-FRANKLIN (D.), FRANKLIN (E.L.), COOPER (N.S.) -

Blood : 20 : 56, 1962.









